

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Georges MICHAËLIDÈS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 24 Mai 1906, à Janina (Grèce)

GLYCOSURIES
INFUNDIBULO-HYPOPHYSAIRES

*Travail du Service du Docteur P. ABRAMI
(Hôpital Broussais)*

Président : M. G. GUILLAIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Georges MICHAËLIDÈS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 24 Mai 1906, à Janina (Grèce)

GLYCOSURIES

INFUNDIBULO-HYPOPHYSAIRES

Travail du Service du Docteur P. ABRAMI

(Hôpital Broussais)

Président : M. G. GUILLAIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophthalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE ... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 N Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR B.-C. MICHAËLIDÈS

De la Faculté de Médecine de Paris

*Que son exemple de bonté et
d'intégrité soit le guide le plus
sûr et le meilleur dans toute ma
vie.*

*Je le prie de trouver ici
l'hommage reconnaissant d'un fils
qui sait tout ce qu'il lui doit.*

A MA MÈRE

*Dont la tendresse n'a d'égal
que son dévouement.*

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS

A M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur de Clinique des maladies du système nerveux
Médecin de la Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. ABRAMI

Médecin de l'Hôpital Broussais

*Qui, pendant plusieurs années,
a bien voulu nous accueillir dans
son service et nous faire profiter
de son merveilleux enseignement.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
et profonde reconnaissance pour
nous avoir permis de mener à
bien ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LICHTWITZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Médecin-Assistant à l'Hôpital Broussais

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a guidé dans
notre travail par ses bienveillants
conseils.*

*En témoignage de notre grati-
tude et de notre profond attache-
ment.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZYC (1927).

M. LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT (1928).

M. LE PROFESSEUR SERGENT (1929).

M. LE DOCTEUR LAUBRY (1930).

M. LE DOCTEUR RAVAUT (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON (1931).

M. LE DOCTEUR ABRAMI (1932-1935).

A MADAME BERTRAND-FONTAINE

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROF. AGRÉGÉ A. LEMAIRE

Médecin des Hôpitaux

A MM. BENDA, KOURILSKY, J. MARIE

Médecins des Hôpitaux

A MM. D. ROUTIER, WALSER, BRAUN,
FERRAND, WALLICH, PARLIER

Médecins-Assistants des Hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS

P. LIEUTAUD, J. MORLAAS, CH. GARNIER,

P. JOURDAN, P. BERNAL

Anciens internes des Hôpitaux

Anciens Chefs de Clinique

A MES AMIS

J. DUGAS, A. STERIANOS, G. UNGAR

INTRODUCTION

Le rôle de l'hypophyse et de la région infundibulo-tubérienne dans le métabolisme des hydrates de carbone a été étudié par de nombreux auteurs aussi bien du point de vue clinique que du point de vue expérimental. L'intérêt qui s'y attache tient à des raisons multiples. D'abord, la question des rapports de l'infundibulum et de l'hypophyse, et du rôle respectif de ces organes dans les troubles de la glyco-régulation.

En second lieu, la question du mécanisme de l'action hypophysaire. Y a-t-il une hormone hypophysaire hyperglycémiante ou hypoglycémiante ? Ou les 2 ? Où siègent-elles ?

Sont-elles indépendantes des autres hormones hypophysaires ? Comment agissent-elles ?

Quelque soit le rôle de l'hypophyse ou du tuber par quel mécanisme agissent-ils sur la glyco-régulation ?

Enfin quel est le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone ?

N'y a-t-il pas un élément hypophysaire dans certains diabètes d'apparence banale ?

Dans notre travail, nous étudions d'abord les troubles du métabolisme des hydrates de carbone au cours de l'acromégalie ; nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de notre Maître M. ABRAMI, un cas de diabète acroméganique typique dont nous rapportons en détail l'observation et qui nous servira de base pour l'étude du tableau clinique de cette affection. Nous décrivons ensuite les glycosuries dans les autres syndromes infundibulo-hypophysaires, peu fréquentes d'ailleurs.

Nous consacrons ensuite un chapitre au mécanisme physio-pathologique des glycosuries infundibulo-hypophysaires ; nous avons étudié l'action des extraits des lobes antérieur et postérieur de l'hypophyse chez l'homme normal, chez le diabétique et chez l'acromégale ; nous rapportons nos résultats et nos conclusions. Enfin nous terminons par un chapitre de thérapeutique.

DIABÈTE HYPOPHYSAIRE AVEC ACIDOSE CHEZ UNE ACROMÉGALE

M^{me} Schn... La malade, âgée de 51 ans, couturière, entre dans le service, le 1^{er} janvier, pour glycosurie.

On constate tout de suite que cette malade est acromégale et obèse.

1^o *Acromégalie*. — C'est en 1930, à l'âge de 47 ans, que la malade et son entourage commencent à remarquer les modifications de son faciès. Depuis cette époque les déformations se sont accusées progressivement sans entraîner de gêne fonctionnelle autre qu'un certain degré d'obstruction nasale.

Actuellement, l'acromégalie est évidente, sans être, d'ailleurs, d'une intensité exceptionnelle :

Le crâne est allongé dans le sens antéro-postérieur, avec une saillie considérable de la protubérance occipitale postérieure qui a le volume d'une grosse noix.

Le massif facial est franchement augmenté de volume.

Le front est bas mais la partie inférieure de la face est allongée.

Les bosses orbitaires et les pommettes sont saillantes

Le nez est très volumineux et épaté.

Les lèvres sont épaisses, surtout la lèvre inférieure, éversée et pendante.

Le menton est gros, massif, prognathe : les incisives inférieures sont sur le même plan que les supérieures.

La langue est volumineuse ; la voix est grave, virile.

Les oreilles sont légèrement hypertrophiées.

Les mains sont épaisses, larges, ramassées. Les doigts sont boudinés, aussi gros à leur extrémité qu'à leur racine.

Les ongles sont à peu près normaux.

Les pieds sont également gros et courts. Ils sont le siège d'une infiltration mucoïde qui remonte jusque vers le milieu de la jambe.

Le rachis présente une cyphose cervico-dorsale assez accentuée.

Le sternum épaissi, saille légèrement en avant.

Le ventre est volumineux et pendant.

En résumé, les symptômes principaux occupent l'étage moyen et inférieur de la face, et les extrémités.

Par ailleurs, peau normale, plutôt rude, poils épais.

Pas de splachnomégalie.

Bonne *activité physique*. Intelligence moyenne, *humeur changeante*, caractère difficile.

2^o *Etat génital*. — Au point de vue génital, par contre, si la morphologie et les fonctions sont normales (4 enfants bien portants et une fausse couche de 3 mois), il existe un symptôme tout à fait paradoxal qui est la persistance des règles.

Réglée à l'âge de 16 ans, elle ne présente, jusqu'à l'âge de 23 ans, que 5 à 6 menstruations par an. A cette époque, elle se marie et ses règles viennent toutes les six semaines et durent environ 8 jours.

Depuis 5 ans, c'est-à-dire depuis l'âge de 46 ans, depuis que sont apparus les signes d'acromégalie, les règles surviennent très régulièrement tous les mois et ne durent que 5 jours.

Par contre, depuis le 14 décembre, arrêt des règles, elles

ne reparaîtraient que le 26 mars. Elles durent 1 jour et sont peu abondantes, provoquant seulement quelques taches rouges sur le linge.

3^o *Obésité.* — Cette acromégale est aussi une obèse :

Ne pesant que 65 kilogs dans sa jeunesse, elle engraissera progressivement après sa dernière grossesse, en 1916, à l'âge de 33 ans.

En 1925, elle arrive à peser 103 kilogs, poids considérable pour sa taille, qui est de 1 m. 57. A partir de cette date, elle maigrit progressivement pour ne plus peser actuellement que 81 kilogs.

L'appétit a toujours été bon, mais elle n'a jamais été, à proprement parler, une polyphage.

Actuellement, son obésité est encore assez notable. Ses caractères morphologiques n'ont rien de particulier.

4^o *Diabète.* — Outre l'acromégalie et l'obésité, il existe encore un véritable diabète.

C'est par une glycosurie fortuitement constatée dans un service de chirurgie de Monsieur MONOD, où elle était entrée pour un abcès, que cette malade nous est adressée.

La présence de sucre dans les urines a été constatée, pour la première fois, le 24 septembre 1934.

Mais, dès le début de septembre 1934, elle avait constaté 3 symptômes :

Une augmentation considérable d'un prurit vulvaire, fort supportable, dont elle souffrait déjà depuis 12 ans.

Une polydipsie avec polyurie et polyphagie.

Un amaigrissement rapide.

Le 2 janvier 1934, la malade qui ne suivait aucun régime, mais qui avait reçu quotidiennement, dans le Service de chirurgie, 20 unités d'insuline, présentait les réactions suivantes :

Urines : Sucre +++ réaction de Gerhard + + + rouge noire.

Poids : 77 kilogs. 8.

A partir de cette date, la malade est mise au régime suivant :

Lait	200 grammes
Pommes de terre.....	200 grammes
Légumes verts	600 grammes
Par 24 heures.	

correspondant à peu près à un taux global de 80 grammes de glucose par 24 heures.

Le 3 janvier on constate :

Glycémie à jeun	1,75 ‰
Glycosurie,	61 gr. 32-90 gr.
Par 24 heures.	
Réaction de Gerhardt :	rouge noire

La tolérance hydrocarbonée est donc négative.

L'acidose est franche.

La réserve alcaline n'a pas été mesurée.

Le 4 janvier, la malade reçoit 120 unités d'insuline, et 100 unités les jours suivants, avec le même régime.

L'acidose persiste encore quelques jours.

La réaction de Gerhardt diminue progressivement, passant par les teintes rouge porto, puis rouge clair.

Le 8 janvier, elle est franchement négative, ainsi que la réaction d'Imbert et Bonnamour.

La glycosurie n'est d'abord que faiblement modifiée.

Le 6 janvier (bien que la malade ait reçu pendant les 3 jours précédents 120, puis 100 unités par jour, avec un régime de 80 grammes de glucose), elle atteint encore 54 grammes par 24 heures).

Mais le 12 janvier elle n'est plus que de 12 grammes par 24 heures.

Enfin, le 17 janvier, elle est nulle : la malade tolère ses

80 grammes de sucre avec 100 unités d'insuline. Dès qu'on diminue l'insuline, la glycosurie reparaît.

La glycémie reste aux environs de 1 gr. 30.

Le poids est passé de 77,8 à 80,4 le 17 janvier.

A partir de cette date on adjoint au régime (en conservant le même taux d'hydrates de carbone), 100 grammes de viande et 1 œuf par jour. La glycosurie ne raparaît pas. Le poids reste stationnaire à 80,5.

Outre l'acromégalie, l'obésité et le diabète, on ne constate pas d'autres symptômes dont l'origine infundibulo-hypophysaire puisse être discutée.

La diurèse, notamment, est normale. Il n'y a pas d'hémianopsie et l'aspect du fond d'œil n'est pas modifié.

Par contre, l'examen radiographique montre, outre une légère accentuation des sinus frontaux, un élargissement net et régulier de la selle turcique dont les bords, par ailleurs, ne sont pas altérés.

Le métabolisme basal s'est montré légèrement majoré à + 12,5 %.

Les points les plus particuliers de cette acromégalie associée à une obésité discrète et à un diabète sévère sont, d'une part, son apparition tardive à 45 ans et, d'autre part, la persistance des règles malgré l'acromégalie et malgré la cinquantaine. Il faut encore signaler l'association de l'hirsutisme et, plus accessoirement, de l'hypertension avec mal de Bright.

5° *Hirsutisme*. — La malade présente, en outre, un certain degré d'hirsutisme. C'est en 1913, à l'âge de 30 ans, qu'une véritable barbe est apparue. Depuis elle s'est développée progressivement.

Actuellement, elle présente :

Une moustache et une barbe assez fournies, qu'elle rase régulièrement tous les 2 ou 3 jours.

Une pilosité assez forte sur les membres.

Enfin une ébauche de triangle pubien à sommet supé-

rieur avec une ligne blanche couverte de poils, jusqu'au niveau de l'ombilic.

6° *Hypertension*. — La tension est à 20-12 au Vaquez-Laubry, sans signes fonctionnels d'hypertension.

7° *Mal de Bright*. — Pas d'albuminurie à l'entrée, puis une albuminurie permanente mais variable, oscillant entre 1 gramme et 0,50 centigrammes.

Elle est associée à une cylindrurie granuleuse, avec hématurie discrète.

Le taux de l'urée reste bas à 0 gr. 30 par litre.

Le reste de l'examen est négatif.

C'est surtout le diabète qui est étudié.

C'est, nous l'avons dit, un diabète avec dénutrition. La tolérance est négative, la glycosurie reste, en effet, à 90 grammes, malgré un régime qui apporte 80 grammes d'hydrate de carbone.

L'acétonurie est assez forte, car on obtient une coloration rouge noire avec le perchlorure de fer.

Ce diabète est sensible, au régime car la glycosurie augmente les hydrates de carbone de l'alimentation.

Il est aussi sensible à l'insuline.

Mais le fait dominant est la modification de la tolérance hydrocarbonée puis la disparition de la glycosurie sous l'influence de la radiothérapie.

Le 22 janvier, on commence des séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse dans le Service du Docteur COTTENOT.

La technique utilisée est la suivante :

3 séances par semaine.

Chacune comporte une irradiation sur un champ successivement antérieur, postérieur et 2 champs latéraux.

250 R par séance (r international).

Dès les premières séances, la tolérance hydrocarbonée s'accroît très rapidement.

Après 3 séances, 60 unités d'insuline sont suffisantes pour empêcher la glycosurie.

Après la 4^e séance (29 janvier), la malade reste aglycosurique avec 40 unités d'insuline.

Même résultat avec 20 unités le 30 janvier.

A partir de ce jour, l'insuline est supprimée et la glycosurie ne reparait pas.

Le 5 février, la radiothérapie est interrompue : la malade a reçu, en tout, 1.750 r en 7 séances.

Le 6 février, on met la malade au régime normal : heureuse de la suppression de sa diète, elle se bourre littéralement de pain et de gâteaux. La glycosurie ne reparait pas.

La glycémie est 1 gr. 25 en moyenne.

Le poids atteint 82 kg. 800 le 7 février, et se maintient à ce taux par la suite.

La malade reste hospitalisée pendant le mois de février et les 10 premiers jours de mars. Elle suit un régime normal et ne présente pas de glycosurie. A partir du 24 février, on lui fait une série d'injections d'extrait anté-hypophysaire. Ce traitement est interrompu le 8 mars.

La glycosurie reste toujours absente. La glycémie est à 1 gr. 40 ‰ le 7 mars. Etat général excellent ; le poids reste à 82 kg. 800.

La malade quitte le service le 11 mars. Nous la suivons cependant de près. Du 11 mars au 1^{er} mai elle reçoit une nouvelle série d'injections sous-cutanées d'extrait anté-hypophysaire. Pendant toute cette période, de nombreux examens ont été pratiqués. L'examen des urines montre, à plusieurs reprises, l'absence de glycosurie.

La glycémie est à 1 gr. 58 ‰ le 20 mars. Le 9 avril nous pratiquons une épreuve d'hyperglycémie provoquée :

- | | |
|--|------------|
| 1) Glycémie à jeun..... | 1 gr. 80 ‰ |
| 2) Glycémie 1/2 heure après ingestion glucose | 3 gr. |
| 3) Glycémie 1 heure après ingestion glucose | 2 gr. 50 |
| 4) Glycémie 1 h. 1/2 après ingestion glucose..... | 2 gr. 10 |
| 5) Glycémie 2 heures après ingestion glucose | 2 gr. |

Il n'y a pas d'apparition de sucre dans les urines.

Le 25 mai, nous pratiquons une hypoglycémie provoquée à l'insuline (12 unités) sous-cutanée :

- | | |
|--|------------|
| 1) Glycémie à jeun..... | 1 gr. 50 ‰ |
| 2) Glycémie 1/2 heure après l'injection d'insuline . | 1 gr. |
| 3) Glycémie 1 heure après l'injection d'insuline ... | 1 gr. 30 |
| 4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection d'insuline .. | 1 gr. 45 |

La malade entre de nouveau dans le service le 4 juin.

La glycémie est à 1 gr. 60.

Le 18 juin, nous pratiquons une épreuve à l'extrait ant-hypophysaire :

- | | |
|---|------------|
| 1) Glycémie à jeun..... | 1 gr. 80 ‰ |
| 2) Glycémie 1/2 heure après l'injection | 1 gr. 60 |
| 3) Glycémie 1 heure après l'injection | 1 gr. 70 |
| 4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection | 1 gr. 65 |

Le 22 juin, nous pratiquons une épreuve à l'extrait post-hypophysaire.

- | | |
|---|------------|
| 1) Glycémie à jeun..... | 1 gr. 85 ‰ |
| 2) Glycémie 1/2 heure après l'injection | 1 gr. 85 |
| 3) Glycémie 1 heure après l'injection | 1 gr. 90 |
| 4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection | 2 gr. 10 |

La malade a un bon état général. Son poids est à 85 kg. 900.

Les urines contiennent 1 gramme d'albumine par litre. L'examen du culot urinaire montre : quelques globules rouges et blancs, des cylindres.

L'urée sanguine est à 0 gr. 45 ‰.

La calcémie : 0 gr. 090 ‰.

La tension artérielle est 20 mx, 12 mn au Vaquez-Laubry.

La malade sort de l'hôpital le 24 juin, mais nous la suivons régulièrement.

Il n'y a aucune glycosurie.

La glycémie est à 1 gr. 65 ‰. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée nous donne :

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 65 ‰
2) Glycémie 1/2 heure après ingestion de glucose ..	2 gr. 75
3) Glycémie 1 heure après ingestion de glucose ...	2 gr. 60
4) Glycémie 1 h. 1/2 après ingestion de glucose ..	2 gr.
5) Glycémie 2 heures après ingestion de glucose ..	1 gr. 80

Du 7 au 13 juillet, elle reçoit 4 séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse suivant la technique utilisée au mois de janvier ; elle a reçu 1.000 R : 250 R par séance portant successivement sur les champs antérieur, postérieur et latéraux.

Le 16 juillet, la glycémie est à 1 gr. 60 ‰. Il n'y a pas de glycosurie.

Au début du mois d'août, la glycosurie réapparaît : 24 gr. 98 de sucre par litre. La malade refuse d'entrer à l'hôpital et nous ne pouvons pas savoir la quantité de sucre éliminée par 24 heures.

Elle refuse de suivre un régime fixe. Elle accepte cependant une nouvelle série de 4 séances de radiothérapie profonde sur l'hypophyse et la malade reçoit, du 14 au 21 août, 1.000 R : 250 R par séance et par champ.

Mais malgré la radiothérapie, la glycosurie persiste, oscillant entre 24 et 85 grammes de sucre par litre, la malade ne suivant aucun régime.

La glycémie est de 2 gr. 77 ‰ le 27 septembre.

Pendant plusieurs mois la malade vient irrégulièrement nous voir, se refusant à tout régime fixe.

Cependant au début de mai 1935, prise de fatigabilité

extrême avec amaigrissement rapide, elle consent d'entrer dans le service.

Elle présente de nouveau tous les signes capitaux du diabète : polyphagie, polydipsie. La polyurie est à 2 litres.

Les urines contiennent 71 grammes de sucre par 24 heures et de l'acétone.

La glycémie est à 3 gr. 24 o/oo .

On institue un traitement à l'insuline.

Le 4 mai : 80 unités d'insuline.

Le 5 mai : 100 » »

Le 6 et 7, 8 mai : 120 » ; l'acétone disparaît.

Du 9 au 18 mai, 100 unités par jour.

Le 15 mai la glycosurie disparaît. On diminue progressivement l'insuline : 50, 40, 25, 15 et 10 unités le 28 mai.

Le 30 mai, on supprime l'insuline. La malade qui est encore dans le service avec un régime de 90 grammes d'hydrates de carbone et sans insuline, ne présente aucune glycosurie.

En résumé :

Femme de 51 ans ; acromégalie à début apparent à l'âge de 47 ans. Troubles des règles : jusqu'à l'apparition de l'acromégalie. Obésité. Diabète grave avec dénutrition 4 ans après le début de l'acromégalie. Hirsutisme. Mal de Bright. Radiothérapie hypophysaire : disparition complète du diabète. Pendant 6 mois aucune glycosurie.

Puis, en août 1934, réapparition de la glycosurie. La radiothérapie ne fait plus disparaître le sucre des urines.

En mai 1935 : poussée diabétique avec acidose, qui a cédé à l'insulinothérapie.

DIABÈTE ACROMÉGALIQUE

L'acromégalie était à peine individualisée que sa fréquente association avec le diabète sucré ne manqua pas de frapper les cliniciens.

Avant même la description de l'acromégalie par P. MARIE, dès 1870, ROSENTHAL, peu après HENROT, puis BERNHARDT et, en 1884, LÆB signale la coïncidence de la glycosurie et des tumeurs de l'hypophyse.

P. MARIE, en 1886, signale la glycosurie chez 50 % des acromégales : BOUCHARD chez 49 %. HANSEMAN la retrouve seulement dans 12 cas sur 97 ; HINSDALE, dans 14 cas sur 130 ; ARNOLD dans 9 % des cas.

Pour BORCHARDT, un diabète véritable coexiste chez 35 % des acromégales et une glycosurie simple chez 5 %. Sur 176 cas d'acromégalie il trouve 60 cas de diabète sucré et 8 cas d'abaissement de la tolérance hydrocarbonée.

DAVIDOFF et CUSHING, sur une série de 100 acro-

mégales, trouvent 25 cas de glycosurie simple dont 12 cas de diabète proprement dit.

ROSENBERG, sur 196 acromégales, trouve 85 cas de glycosurie.

Ces divergences sur la fréquence du diabète acromégalique tiennent à deux causes : tous les auteurs n'accordent pas la même signification au mot « diabète » et au mot « glycosurie simple » ; ensuite, DAVIDOFF et CUSHING font remarquer que la glycosurie manque chez les acromégales vus au premier stade de la maladie, son installation étant souvent tardive.

L'âge auquel le diabète est observé oscille le plus souvent entre 40 et 50 ans :

40 ans	(Cestan)
44 ans	(Labbé et Azerad)
48 ans	(Labbé et Langlois)
51 ans	(dans notre cas)
52 ans	(Rathery)
55 ans	(John, Marinesco)

Cependant le diabète peut s'observer chez les acromégales jeunes, ainsi qu'en témoignent les observations de :

Akil Muhtar et Sédat	23 ans
Urich	24 ans
Ravaut	28 ans
H. Roger.....	33 ans

Le diabète apparaît assez tardivement, de 6 à 23 ans après le début de l'acromégalie :

6 ans dans un cas de DAVIDOFF et CUSHING, de

7 ans dans le cas de RAVAUT, de 13 ans chez le malade de ROGER, de 15 ans chez celui de RATHERY, de 23 ans chez celui de LABBÉ et AZERAD. Chez notre malade un intervalle de 4 ans seulement sépare le début apparent du syndrome acromégalique (47 ans) et celui du diabète (51 ans).

De même, chez un malade de LABBÉ et AZERAD, le diabète apparaît 4 ans après le début de l'acromégalie.

On a même signalé l'apparition du diabète chez des acromégales ayant subi l'ablation de la tumeur hypophysaire.

Dans un cas de SACHS et MACDONALD, la glycosurie apparaît 18 jours après l'hypophysectomie ; on pourrait, dans ces cas, incriminer le traumatisme opératoire comme étant à l'origine de cette glycosurie.

Mais il n'en est plus de même dans le cas d'OPPENHEIMER, où la glycosurie apparaît 8 ans après l'ablation de l'hypophyse, ni dans celui de MARTIN ERIC où elle se manifeste 4 ans après l'ablation d'un adénome à cellules acidophiles, sans qu'il y ait de signes d'accroissement ou de récurrence de la tumeur hypophysaire.

Par contre, on a signalé (DALLEMAGNE, HANSEMAN, PONCLÈS), des cas où le diabète sucré a précédé l'acromégalie.

Du point de vue étiologique, ce sont les syndromes hypophysaires tumoraux, ayant leur point de départ au niveau du lobe antérieur qui se compliquent de

diabète. L'acromégalie étant due à une hyperplasie des cellules chromophiles du lobe antérieur de l'hypophyse comme l'ont montré PUTNAM, BENEDICT et TELL d'une part, CUSHING et DAVIDOFF d'autre part, ce sont les adénomes éosinophiles du lobe antérieur de l'hypophyse qui se compliquent de diabète.

Nous signalerons cependant le cas tout à fait exceptionnel de J. PAYENVILLE et F. CAILLIAU : il s'agissait d'une jeune femme, syphilitique à 20 ans, qui a présenté, à 24 ans, un syndrome d'obésité avec troubles génitaux et augmentation progressive des extrémités : à 28 ans, début brusque d'un diabète sucré avec 150 grammes de glycosurie par jour.

A 35 ans, la malade présente un syndrome acroméganique typique, avec syndrome adipo-génital et glycosurie abondante.

Une radiographie du crâne a montré un élargissement énorme de la selle turcique.

A l'autopsie, plusieurs années après, on a trouvé une hypophyse volumineuse, pesant 5 grammes et dont l'examen histologique a montré l'existence d'une cirrhose hypertrophique de la glande d'origine syphilitique, sans cellules néoplasiques. En réalité, malgré l'absence de néoplasme glandulaire, l'hyperplasie considérable du lobe glandulaire et l'hyperfonctionnement des cellules sécrétantes, semblent avoir agi comme des cellules néoplasiques vraies dans la genèse de l'acromégalie et du syndrome

adiposo-génital ; on peut en dire autant pour la glycosurie ; cependant les auteurs signalent des lésions spécifiques de la région infundibulo-tubérienne. Nous reviendrons sur ce point dans un chapitre suivant.

ÉTUDE CLINIQUE

Le diabète acroméganique se présente en clinique sous 3 aspects :

Glycosurie discrète.

Diabète bénin.

Diabète avec dénutrition.

Il faut y ajouter les hyperglycémies pures et les troubles de la glycorégulation, mis en évidence par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

I. — Les glycosuries discrètes

Il est fréquent de constater chez les acromégales des glycosuries discrètes et intermittentes.

Ces glycosuries sont très faibles, le taux du sucre urinaire n'excédant pas 2 à 3 grammes par 24 heures.

Ces glycosuries apparaissent surtout après le repas ou après ingestion d'aliments riches en hydrates de carbone.

La glycémie est aux environs de 1 gr. 80 ‰. Il n'y a aucun autre signe de diabète.

A côté de ces glycosuries discrètes et intermittentes nous décrivons :

LES TROUBLES DE LA GLYCORÉGULATION

Il s'agit de sujets acromégales qui ne présentent pas de glycosurie. Cependant la glycémie est au-dessus de la normale ; et l'hyperglycémie, après ingestion de glucose, montre les réactions du type diabétique : hyperglycémie élevée et prolongée.

Marcel LABBÉ, A. ESCALIER et GILBERT-DREYFUS relatent 2 cas de troubles de cet ordre :

Chez une acromégale sans glycosurie, la glycémie qui était, à jeun, à 0 gr. 90 $\frac{100}{100}$, s'est élevée après ingestion de 50 grammes de glucose anhydre à 1 gr. 90 $\frac{100}{100}$. La durée de la réaction a été de 2 h. 40.

Chez une deuxième acromégale, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a fait passer la glycémie de 1 gr. 14 à 1 gr. 69. La durée de la réaction a été de 2 h. 55.

JOHN observe, au cours d'une acromégalie sans diabète, un abaissement de la tolérance hydrocarbonée.

STRUMPELL, chez un acromégale aglycosurique, a vu la glycosurie apparaître après ingestion de 100 grammes de glucose.

WILDER et SAMSUN, injectant d'heure en heure, par voie intra-veineuse, 0 gr. 8 de glucose par kilogramme de poids corporel, obtiennent, chez 2 acromégales, le passage de sucre dans les urines, alors

que chez le sujet normal, il est nécessaire d'injecter 0 gr. 9 de glucose par kilogramme pour obtenir la glycosurie.

DAVIDOFF et CUSHING injectent par kilogramme de poids, 0 gr. 5 de glucose en solution à 25 %. Chez les acromégales ils constatent toujours le passage de sucre dans les urines.

Ces 2 groupes de faits ont été décrits par M. LABBÉ et BOULIN sous le nom d'*états paradiabétiques*.

Ces auteurs différencient nettement ces états paradiabétiques qu'ils attribuent aux seules lésions hypophysaires, des états diabétiques vrais avec glycosurie importante et qui se comportent comme des diabètes insulo-pancréatiques.

En réalité, rien ne permet une telle différenciation. Quand on suit ces sujets, on est frappé de la variabilité de cette glycosurie : elle peut augmenter brusquement, atteignant des chiffres élevés. Elle peut disparaître totalement, laissant une tolérance aux hydrates de carbone abaissée, une glycémie majorée ; en somme, un de ces syndromes dits « paradiabétiques ». L'observation que nous rapportons est, à ce titre, particulièrement instructive. Notre malade entre à l'hôpital avec un syndrome de diabète avec dénutrition, avec glycosurie à 90 grammes par 24 heures et tolérance hydrocarbonée négative, accompagnée d'une forte acétonurie.

Après quelques séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse la glycosurie disparaît complètement ; la glycémie est à 1 gr. 25 ‰. Mais

dans les mois qui suivent la glycémie monte successivement à 1 gr. 44 ‰, puis à 1 gr. 58 ‰, enfin à 1 gr. 80 sans apparition de glycosurie.

Donc, chez notre acromégale à un diabète avec dénutrition a succédé un état paradiabétique des plus typiques qui a persisté pendant 7 mois, sans la moindre glycosurie.

Et ensuite, sans raison apparente, malgré une nouvelle série de radiothérapie pénétrante, la glycémie s'est élevée à 2 gr. 87 ‰ et la glycosurie a fait sa réapparition, d'abord 24 grammes par 24 heures.

L'observation rapportée par LANGERON, DESPLATS. PAGET et DANES que nous reprendrons dans notre chapitre de thérapeutique, montre de même l'extrême variabilité du diabète acromégalique, caractère qui ne permet guère une différenciation aussi tranchée en états paradiabétiques et états diabétiques vrais.

II. — Diabète bénin, ou sans dénutrition

Dans un 2^e groupe de faits on a affaire à un diabète bénin avec polyurie et grosse glycosurie : 100 à 200 grammes de sucre urinaire. Cette glycosurie soit d'emblée importante, soit précédée d'un stade de glycosurie est discrète, ou simplement alimentaire, ce qui montre bien qu'il n'y a pas de cloison étanche entre ces formes de diabète. La polyurie atteint 3 litres et plus.

La glycosurie chez 2 malades d'ELLIS est de

100 grammes et 200 grammes ; chez la malade de RATHERY, 104 grammes ; chez celle de PAYENNEVILLE et CAILLIAU, 150 grammes par 24 heures ; dans deux cas de CESTAN la glycosurie était de 250 grammes correspondant à 5 litres d'urines par 24 heures et dans celui de ROGER (Marseille), de 275 grammes pour une polyurie aux environs de 6 litres. Mais on a vu des glycosuries beaucoup plus importantes : dans un cas de RAVAUT, le malade urinait près de 20 litres par 24 heures et près de 1.200 grammes de sucre ; dans celui d'AKIL MUHTAR et SÉDAT la glycosurie de 300 grammes du début, atteint successivement les chiffres de 800 et 1.600 grammes par jour. Dans d'autres cas, au contraire, la glycosurie est moindre : 35 grammes dans le cas de LABBÉ et AZERAD ; 18 grammes dans celui d'URDAPILLETA. Une glycosurie peu importante aurait pu passer facilement inaperçue dans 2 cas sur 6 de YATER.

La polydipsie et la polyphagie sont constantes, mais plus ou moins accusées suivant les cas.

La glycémie oscille de 2 à 4 grammes et même plus :

2 gr. 20 (FALTA) ; 2 gr. 50 (PAYENNEVILLE et CAILLIAU) 3 grammes (BLUM et SCHWOB) 3 gr. 50 (CESTAN) 4 gr. 30 (ELLIS) 4 gr. 80 (H. ROGER) enfin 6 gr. 25 (cas d'ULRICH). La tolérance hydrocarbonée reste habituellement positive, la quantité de sucre dans les urines étant toujours inférieure à la quantité d'hydrates de carbone ingérée.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée est intense, retardée et prolongée.

Les corps cétoniques font défaut dans cette forme de diabète bénin. A côté de ces 4 syndromes cardinaux, on peut observer les autres signes cliniques qui sont habituels au diabète.

L'asthénie est fréquente et est peut-être plus accentuée ici que dans les autres cas de diabète, car la tumeur hypophysaire et l'acromégalie créent, par elles seules, un état d'affaiblissement musculaire et de fatigue notable.

Il y a souvent un amaigrissement plus ou moins rapide, plus ou moins considérable.

Chez notre malade, il y a un amaigrissement de 22 kilogrammes. Cependant nous n'avons pu savoir si l'amaigrissement a coïncidé avec l'apparition et l'évolution du diabète.

Dans les cas de RAVAUT l'amaigrissement a atteint 15 kilogrammes et dans celui de ROGER 20 kilogrammes en 2 à 3 mois. Les petits signes habituels du diabète et qui sont fonction de l'hyperglycémie ne manquent pas non plus.

ACCIDENTS CUTANÉS, PHANÉRIENS :

Plaques eczémateuses.

Furoncles, anthrax (cas de ROGER, cas de LABBÉ et LANGLOIS).

Caries, chute des dents (LABBÉ et AZERAD).

ACCIDENTS GÉNITAUX :

Prurit vulvaire avec érythème périnéal ; prurit particulièrement pénible et résistant (cas personnel, cas de M. LABBÉ et AZERAD).

Chez notre malade nous avons noté un symptôme paradoxal qui est la persistance des règles malgré l'acromégalie et malgré la cinquantaine.

ACCIDENTS NERVEUX :

M. LABBÉ, dans ses deux cas, signale, chez l'un de ses malades, une diminution des réflexes tendineux et, chez l'autre, une abolition ; il n'y avait aucun signe de syphilis.

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES :

Des *troubles cardi-vasculaires* peuvent s'observer et notamment la tension artérielle est souvent élevée :

17 Mx, 11 Mn au Vaquez-Laubry dans le cas de M. LABBÉ et AZERAD.

20 Mx, 12 Mn, chez notre malade.

20 Mx, 11 Mn, dans le cas de ROGER avec indice à 5.

AZOTÉMIE :

L'*azotémie*, quand elle a été recherchée, s'est montrée normale : 0 gr. 35 (LABBÉ et AZERAD) ; chez notre malade nous avons trouvé l'urée sanguine à 0 gr. 30.

Par contre, au cours de son séjour à l'hôpital,

une albuminurie s'est développée, permanente, mais variable, oscillant entre 1 gramme et 0 gr. 50. Elle était associée à une cylindrurie granuleuse avec hématurie discrète.

MÉTABOLISME BASAL :

Le *métabolisme basal* est exagéré dans 2/3 des cas, chez notre malade il s'est montré légèrement majoré de 12.5 %. RATHERY note chez son malade une augmentation de 21 à 35 %.

YATER trouve le métabolisme basal exagéré dans 3 cas sur 6 ; il attribue cette augmentation à une hyperthyroïdie concomittante, l'iode ayant diminué le métabolisme chez 2 de ces malades ; le troisième fut emporté d'une façon inexplicquée par une thyroïdectomie partielle.

A la clinique des frères MAYO, on a constaté, 34 fois sur 79 cas d'acromégalie, une hyperthyroïdie avec métabolisme exagéré.

DAVIDOFF et CUSHING attribuent cette augmentation du métabolisme basal à l'hypophyse, car l'extirpation partielle de l'adénome hypophysaire provoque un abaissement notable.

III. — Diabète grave, ou avec dénutrition

Dans un 3^e groupe de faits, plus rares, on observe le tableau d'un diabète grave.

La polyphagie, la polydipsie sont intenses. La polyurie est considérable, dépassant 5 litres.

La glycosurie est toujours élevée, dépassant 100 grammes.

La glycémie est de même fortement majorée.

La tolérance aux hydrates de carbone est négative et la présence de corps cétoniques dans les urines est de règle.

Chez le malade de RATHERY il y avait une forte glycosurie avec 0 gr. 63 d'acétone et 2 gr. 95 d'acide β -oxybutyrique : il s'agissait d'un diabète consomptif typique.

Dans le cas de H. ROGER, il y avait 1 gr. 32 d'acétone par 24 heures, avec tolérance hydrocarbonée négative et forte glycosurie à 276 grammes par 24 heures. Notre malade peut entrer dans ce groupe :

Forte glycosurie ;

Tolérance négative ;

Présence de corps cétoniques en abondance.

Mais ici encore, l'évolution de ce diabète grave est très variable et il n'y a aucune démarcation nette entre les 2 formes cliniques que nous venons de voir : un diabète bénin peut devenir grave avec acétonurie, et un diabète grave est susceptible d'améliorations spontanées inattendues, mais aussi d'aggravations subites avec coma et mort.

C'est pourquoi nous étudierons les complications et l'évolution du diabète acromégalique sans tenir compte des formes cliniques que nous venons de voir.

COMPLICATIONS

Le diabète acroméganique ne met pas à l'abri des complications habituelles au diabète sucré.

COMPLICATIONS RÉNALES

Chez notre malade nous avons observé un véritable mal de Bright avec albuminurie, 0 gr. 50 à 1 gramme, cylindrurie granuleuse et hématurie discrète.

Par contre, l'azotémie, quand elle a été recherchée, a été trouvée normale.

COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Les complications cardiaques ne semblent pas très fréquentes.

Par contre, l'hypertension artérielle s'observe souvent au cours du diabète acroméganique (24 Mx, 11 Mn dans notre cas).

COMPLICATIONS PULMONAIRES

Les affections pulmonaires se montrent sévères chez ces malades.

Le malade de RAVAUT a été emporté par une *pneumonie*.

Le malade d'AKIL MUHTAR et SÉDAT est emporté, 3 ans et demi après le début du diabète, par la *tuberculose*.

COMA DIABÉTIQUE

Mais la complication majeure est le *coma diabétique*. FROMENT, dans son rapport à la réunion neurologique du 2-3 juin 1922, signalait qu'il existait 10 observations de coma au cours d'un diabète acromégalique : BURY, STADELMANN, STRUMPELL, HINSDALE, RAVAUT, DALLEMAGNE, UMBER, DEBOVE, DELOBEL, MARTIN et RIST, STEIGER.

Il s'agit d'un coma ayant les mêmes caractères que le coma diabétique banal.

Le malade de RAVAUT, observé à une période bien antérieure à l'ère insulinique est atteint de coma récidivant, amélioré par les alcalins à haute dose, puis est emporté par une pneumonie.

Dans un cas de YATER, il se produisit un coma diabétique traité et guéri par l'insuline auquel succéda un coma hypoglycémique dont le malade sortit grâce à des injections de glucose. Enfin nous signalerons le cas d'OPPENHEIMER où le coma diabétique fut déclenché par une affection pulmonaire et qui a présenté tous les caractères cliniques et chimiques du coma diabétique banal. Une malade de CARNOT, RATHERY et DUMONT est emportée brusquement au milieu de symptômes de gastro-entérite grave accompagnée de diacéturie.

ÉVOLUTION DU DIABÈTE ACROMÉGALIQUE

L'évolution du diabète acromégalique est essentiellement caractérisée par sa variabilité : du jour au lendemain, sans que le régime soit modifié, sans qu'aucune thérapeutique soit instituée, la glycosurie diminue, quelquefois même disparaît ou, au contraire, augmente dans des proportions considérables. Dans un cas d'ULRICH, une poussée de diabète avec hyperglycémie guérit spontanément au bout d'un mois ; deux ans après, un nouveau diabète s'installe qui persiste jusqu'à la mort. Mais dans le plus grand nombre de cas, l'amélioration et même la guérison sont dues au régime, et au traitement insulinique. Dans le chapitre que nous consacrons au traitement des glycosuries infundibulo-hypophysaires nous étudierons l'action de l'insuline dans le diabète acromégalique. Disons cependant qu'il n'est pas rare que l'insuline ait moins d'action que dans les diabètes ordinaires.

Nous étudierons également l'action de la radio-

thérapie et de l'hypophysectomie ou plutôt des interventions portant sur l'hypophyse.

L'action des extraits hypophysaires a été peu étudié.

Suivant l'expression de CUSHING, le diabète des acromégales procède volontiers par poussées successives, véritables vagues de glycosurie qui coïncident avec des poussées d'hyperpituitarisme, dans l'intervalle desquelles le syndrome acromégalyque subit un temps d'arrêt. De ces paroxysmes diabétiques, CUSHING rapproche la glycosurie transitoire de la grossesse (qui coïnciderait, d'après ERDHEIM et STUMM, avec une hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse), et la glycosurie des poussées de croissance chez l'adolescent. Il fait remarquer que le diabète apparaît surtout chez les enfants dont la croissance est exagérée et il suspecte chez eux de l'hyperpituitarisme ; il soulève ainsi l'hypothèse d'une participation hypophysaire dans l'éclosion du diabète infantile.

Quoi qu'il en soit, le diabète acromégalyque, qui ne diffère guère des autres diabètes du point de vue symptomatique, semble présenter une allure évolutive spéciale : *variabilité déconcertante*, la tolérance hydrocarbonée se modifiant considérablement d'un jour à l'autre.

LES GLYCOSURIES DANS LES AUTRES SYNDROMES HYPOPHYSO-TUBÉRIENS

DIABÈTE INSIPIDE

Par définition même, toute polyurie qui s'accompagne de glycosurie ne saurait être considérée comme diabète insipide.

Cependant, LECORCHÉ et TROUSSEAU ont signalé des poussées de glycosurie intermittente ou terminale au cours de la polyurie essentielle. M. LABBÉ et LANGLOIS ont rapporté l'observation d'un acromégale à la fois polyurique (5 litres par jour) et glycosurique (300 grammes), dont la glycosurie céda au régime de restriction hydrocarbonée, tandis que la polyurie demeurait immuable.

Etienne MAY, LHERMITTE et KAPLAN ont observé un sujet présentant conjointement un hémisyn-drome cérébelleux par artérite syphilitique des troubles du métabolisme des chlorures, une polyurie à 6 litres, une glycosurie abondante (220 grammes par jour) et une glycémie au-dessus de 3 grammes,

L'apparition du diabète peu de temps après un ramollissement cérébral, l'existence à l'autopsie d'une artérite cérébrale diffuse, l'altération très marquée des noyaux tubériens (notamment des noyaux paraventriculaires où l'on place, aujourd'hui le centre glyco-régulateur), tout cela constitue, pour ces auteurs, un faisceau d'arguments en faveur de l'origine infundibulaire de ce diabète.

GELLERSTEDT et GRILL rapportent une observation d'un diabète consomptif associé à un diabète insipide dont la traduction était une polyurie croissante qui résistait à l'injection d'extraits hypophysaires. La mort survient par accident hypoglycémique. L'autopsie montra des lésions histologiques de l'hypophyse.

Cependant l'existence de diabète insipide nous paraît dans ce cas douteuse.

Les faits que nous venons de rapporter sont rares. En effet, la glycosurie au cours du diabète insipide est exceptionnelle : 1 à 2 % des cas.

Par contre, l'existence d'un trouble glyco-régulateur discret chez certains sujets atteints de diabète insipide, semble fréquente.

M. LABBÉ et DREYFUS, étudiant 6 malades atteints de diabète insipide, mettent en évidence par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, l'existence d'un trouble glycorégulateur :

Chez 3 malades : un trouble glycorégulateur net ;

Chez 2 malades : un trouble glycorégulateur discret ;

Chez 1 malade : absence de tout trouble glycorégulateur.

Le mécanisme du trouble de la glycorégulation au cours du diabète insipide qui paraît être de nature tubérienne, sera étudié dans le chapitre de la physiopathologie.

MALADIE DE CUSHING

L'adénome basophile de l'hypophyse qui se caractérise par de l'obésité avec hypertrichose, par de l'aménorrhée et de l'hypertension peut encore présenter des manifestations secondaires : cyanose, avec refroidissement des extrémités purpura, souvent de type ecchymotique .

Erythrémie.

Manifestations nerveuses, surtout douloureuses.

Manifestations sensorielles : diplopie, amaurose passagères.

La glycosurie est également fréquente.

Les autres signes glandulaires sont inconstants :

Le métabolisme basal est soit augmenté, soit abaissé.

La calcémie n'est pas augmentée.

L'aménorrhée traduit un déficit ovarien.

La glycosurie qu'on observe ici, à côté de l'obésité, de l'hirsutisme, de l'hypertension, de l'asthénie, peut entrer dans un syndrome d'hyperfonctionnement des surrénales.

Dans tous les cas l'évolution est grave, la mort se produit dans l'espace de 3 à 7 ans.

SYNDROME ADIPOSEO-GÉNITAL

La glycosurie ne se voit pas dans le syndrome adiposo-génital par adénome chromophile.

La tolérance aux hydrates de carbone a été indiquée comme diminuée par ZONDEK.

Cependant des travaux plus récents de FALTA montrent, au contraire, qu'elle est augmentée.

Quand on constate de la glycosurie au cours du syndrome adiposo-génital il faut toujours soupçonner une lésion tubérienne.

MALADIE DE SIMMONDS

On ne constate jamais de glycosurie. La glycémie serait abaissée.

PHYSIO-PATHOLOGIE DES GLYCOSURIES INFUNDIBULO-HYPOPHYSAIRES

La pathogénie de la glycosurie hypophysaire est des plus complexes. La question même du métabolisme des hydrates de carbone apparaît aujourd'hui sous un angle nouveau à la suite des travaux de HOUSSAY et ses collaborateurs en Argentine, et ceux récents, d'ANSELMINO et HOFFMANN en Allemagne.

En effet, il ne s'agit plus actuellement de mettre en doute le rôle de l'hypophyse dans le mécanisme du diabète acromégalique et d'opter en faveur de la théorie insulopancréatique plutôt qu'en faveur d'une théorie purement hypophysaire.

En effet, le métabolisme des glucides n'est pas sous la dépendance seulement du pancréas.

Après la découverte de l'insuline, l'origine pancréatique du diabète, déjà prouvée expérimentalement, recevait sa consécration clinique. Le problème sembla résolu : le diabète était la conséquence de l'insuffisance des îlots de LANGERHANS. Les hydrates

de carbone ingérés se trouvent dans l'intestin sous forme de sucre en C_6 . Par la veine porte, ces sucres inondent la glande hépatique, chargée de les emmagasiner, de les transformer en glycogène, et de livrer au sang le seul glucose directement assimilable, d'une manière constante. Cette constance se traduit par un taux fixe de la glycémie : 1 gramme par litre environ.

Le rôle du foie est capital, car il a pour but de détruire les combinaisons du glucose avec les protéines ; cette union ne permettrait pas, en effet, l'utilisation du sucre par les tissus. Le foie, pour rendre plus facile cette assimilation, unit le glucose en combinaison lâche avec l'acide phosphorique : il y a formation d'un hexose phosphorique ou *lactacidogène*, découvert par EMBDEN. P. EGGLETON et G. P. EGGLETON ont découvert un nouveau corps issu de la désintégration des glucides dans le muscle : le *phosphagène* de nature aussi hexose-phosphorique mais différent du lactacidogène. Ce corps aurait une importance capitale dans la physiologie du muscle, dans l'utilisation du sucre par les muscles.

Le pancréas, par sa sécrétion insulaire, intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone. L'insuline a la propriété de provoquer, d'une part, dans les tissus, une combustion qui brûle le sucre et qui l'utilise, et, d'autre part, de fixer le sucre dans le foie sous forme de glycogène : il semble que l'on ait affaire à deux fonctions : une fonction de combustion et une fonction de réserve.

Pour SANTENOISE, il existerait 2 hormones pancréatiques, hypoglycémiantes :

L'insuline, hormone de combustion tissulaire ;

La vagotonine, hormone de fixation du glycogène dans le foie. La vagotonine agirait par l'intermédiaire du vague.

L'excitant essentiel de la sécrétion pancréatique est le sucre alimentaire.

Mais à côté du rôle du pancréas et du foie dans le métabolisme des glucides d'autres facteurs interviennent d'ordre nerveux et glandulaire.

GLYCOSURIES NERVEUSES

C'est en 1848 que Cl. BERNARD publia, dans les *Archives Générales de Médecine*, ses premières recherches sur la glycémie. Il montre qu'une lésion limitée, pratiquée en un point déterminé du plancher du 4^e ventricule, produit une augmentation considérable de la quantité du sucre du sang, et, par suite, passage du sucre dans les urines.

Nous n'insisterons pas sur les multiples théories qui ont été proposées pour expliquer ce phénomène. De même, de nombreux auteurs, contemporains de Cl. BERNARD, ont démontré que différentes lésions du système nerveux étaient capables de provoquer l'apparition d'hyperglycémie et de glycosurie. Nous ne décrirons pas les différents procédés qui sont rapportés dans un mémoire de KAUFMANN ; nous dirons seulement que, par ces procédés, on n'obtient que des glycosuries minimales et surtout inconstantes. Aucune d'entre elles n'a la rigueur mathématique de Claude BERNARD.

Mais la glycosurie obtenue par l'expérience de

Cl. BERNARD chez l'animal est une glycosurie immédiate, discrète et passagère.

ASHNER, le premier, incrimina des lésions du plancher du 3^e ventricule dans la portion située au voisinage de l'hypophyse dans certains diabètes observés au cours des processus pathologiques de cette glande.

Mais ce sont surtout CAMUS, ROUSSY et leurs élèves qui ont insisté sur le rôle capital des centres infundibulo-tubériens sur le métabolisme de l'eau et des hydrates de carbone. Ces auteurs rattachent non seulement certains diabètes accompagnant des lésions nerveuses manifestes du 3^e ventricule, à un trouble dans le fonctionnement de ces centres, mais aussi le diabète acromégalique ; celui-ci ne serait pas dû à la tumeur hypophysaire elle-même, mais à la compression qu'exerce la tumeur sur les centres nerveux immédiatement sus-jacents. Chez 45 chiens hypophysectomisés, CAMUS et ROUSSY n'observent la glycosurie que 6 fois. Il s'agit d'une glycosurie fort transitoire qui ne ressemble en rien au diabète et qui ne s'accompagne d'aucune modification appréciable de la tolérance aux hydrates de carbone. Sur ces 6 chiens glycosuriques, 4 présentaient des lésions de la base du cerveau. CAMUS et ROUSSY concluent que l'hypophysectomie correcte n'entraîne aucune glycosurie et que seule l'atteinte simultanée de l'infundibulo-tuber explique le passage du sucre dans les urines. Leur élève, Le GRAND, s'est attaché à réaliser chez le lapin une glycosurie

nerveuse, tardive et prolongée. Cet auteur a pratiqué des lésions dans la région du 3^e ventricule chez 49 lapins.

Sur ce nombre considérable d'animaux il a obtenu :

- 9 fois, une glycosurie nette ;
- 5 fois, une glycosurie minime ou douteuse ;
- 14 fois, pas de glycosurie.

En outre, 13 morts rapides et 8 animaux insuffisamment suivis.

Les caractères de cette glycosurie tubérienne sont les suivants :

1) Glycosurie tardive débutant 15 jours après l'opération.

2) Glycosurie importante : 5 à 10 grammes de sucre par litre en moyenne, rarement 20, 40 et même 60 grammes.

3) Glycosurie de durée variable, mais prolongée : 5, 8, 20 jours.

L'étude des coupes en série des cerveaux des animaux a montré l'existence des lésions strictement localisées au noyau para-ventriculaire du tuber cinereum : ce noyau serait le centre régulateur des hydrates de carbone. Ce groupe cellulaire est très voisin du noyau propre du tuber, que CAMUS et ROUSSY regardent comme le centre de la polyurie.

Ces résultats et ces conclusions rapportées dans la thèse de LE GRAND sont contestés par A. DEWULF qui, opérant sur 58 lapins, arrive aux résultats suivants :

1) Il existe, chez le lapin, des glycémies et des

glycosuries spontanées du même type que celles obtenues par piqûre de la région tubérienne.

2) Le tuber peut subir des traumatismes graves sans qu'il y ait glycosurie. Une chromolyse ou une destruction unilatérale ou bilatérale du noyau paraventriculaire ne provoque pas de glycosurie.

3. La piqûre tubérienne provoque quelquefois des glycosuries tardives, prolongées quand elle s'accompagne d'instillation chronique provoquant une dégénérescence étendue et prépondérante dans le diencephale à l'exclusion de la région tubérienne.

4. Ces glycosuries s'observent, en général, après un temps de latence d'environ 3 semaines comme dans la plupart des expériences de LE GRAND.

Cette concordance du temps de latente permet de les considérer comme de nature expérimentale et non spontanée.

A l'heure actuelle, l'existence de centres nerveux glyco-régulateurs ne fait aucun doute. Par contre, la localisation de ces centres est difficile, étant donné les résultats divergents des expérimentateurs. BRUGSCH, DIESEL et LEWY ont mis en évidence un centre hypoglycémique dans le noyau végétatif de la moelle allongée.

A la suite de nombreux auteurs, OUTEIRINO, ELEIZAGUI et JASO, considérant les troubles du métabolisme des glucides chez les parkinsoniens, pensent que le corps strié joue un rôle régulateur important.

LA BARRE, par des expériences de circulation

croisée, a montré qu'une hyperglycémie entretenue dans les centres nerveux déclenchait une sécrétion d'insuline. L'ablation des hémisphères cérébraux n'empêche pas cette décharge insulinienne ; l'ablation de la région thalamique l'empêche même sans que l'hypophyse et le tuber soient lésés.

La région thalamique jouerait donc un grand rôle dans l'insulino-sécrétion.

Dans le *diabète acromégalique*, il est possible que certaines grosses hypophyses troublent le fonctionnement de ces centres nerveux qui se trouvent ramassés dans une région restreinte de la base du cerveau.

Cependant, dans la grande majorité des cas, il est difficile d'invoquer ce mécanisme. Plusieurs auteurs ont fait remarquer, en effet, que ce ne sont pas les tumeurs les plus volumineuses qui s'accompagnent le plus souvent de glycosurie.

Comme l'a montré CUSHING, la nature histologique de la tumeur est plus importante à considérer que sa taille.

Il est d'ailleurs possible qu'il y ait une synergie hypophyso-tubérienne comme l'ont montré COLLIN et ses collaborateurs.

La tige pituitaire, formée de fibres de Remak et pouvant être considérée comme un véritable nerf sympathique, conduirait l'influx nerveux ou l'hormone du lobe antérieur au tuber.

Par contre, dans le *diabète insipide*, le tuber semble jouer un rôle prépondérant.

1) On ne peut invoquer ici un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse.

Cependant, GELLERSTEDT et GRILL, dans leur cas, que nous avons rapporté plus haut, ont constaté des lésions de l'hypophyse. L'accident hypoglycémique mortel relèverait, pour ces auteurs, d'une hypersensibilité à l'insuline en rapport avec les lésions de l'hypophyse. Ils tracent un parallèle entre cet accident hypoglycémique et l'hypersensibilité des animaux privés d'hypophyse signalée par HOUSSAY et BIASOTTI.

En réalité, ce cas ne peut pas être pris en considération car, l'existence d'un diabète insipide est très problématique.

2) L'existence d'une lésion du lobe postérieur de l'hypophyse, ne saurait être non plus invoquée.

On ne comprendrait pas qu'il pût y avoir, en même temps polyurie et tendance à la glycosurie. La polyurie est due, pour les partisans de la théorie endocrinienne, à l'insuffisance sécrétoire du lobe postérieur, à laquelle obvient les injections d'extrait post-hypophysaire.

Or, les injections de rétropituitrine non seulement ne réduisent pas le trouble glyco-régulateur, mais, bien au contraire, ne font que l'aggraver.

3) Il paraît donc légitime d'admettre comme cause essentielle des troubles de la glyco-régulation au cours du diabète insipide, une altération des noyaux tubériens. Les constatations histologiques

de MAY, LHERMITTE et KAPLAN, qui ont constaté une altération très marquée des noyaux tubériens para-ventriculaires, ne font que confirmer cette façon de voir.

GLYCOSURIES HYPOPHYSAIRES

La théorie hypophysaire du diabète acromégallique qui était presque abandonnée à la suite des travaux de CAMUS et ROUSSY que nous venons d'exposer, vient d'être mise de nouveau au premier plan de la pathogénie de cette affection, par les travaux récents des physiologistes ; bien plus, le rôle de l'hypophyse dans le diabète sucré pancréatique, dans le métabolisme des glucides prend de plus en plus une importance considérable.

Nous allons successivement étudier la question du point de vue expérimental et du point de vue clinique et thérapeutique.

EFFETS DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR LE TAUX DE LA GLYCÉMIE ET LA TOLÉRANCE HYDROCARBONÉE

HOUSSAY, MAZOCO et RIETTI, opérant sur le crapaud, obtiennent un abaissement de la glycémie,

soit par hypophysectomie totale, soit par ablation du lobe antérieur seul.

Chez le chien, on observe après l'extirpation de l'hypophyse, une glycosurie légère qui dure peu de jours (ASCHNER, CUSHING, HOUSSAY). GOETSCH, CUSHING et JACOBSON ont affirmé que l'hypophysectomie provoque, chez le chien, une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone.

SACHS et Mac DONALD confirment les conclusions de GOETSCH.

PIKKERT constate que cette augmentation de la tolérance hydrocarbonée, après hypophysectomie, n'est que transitoire.

Pour CAMUS et ROUSSY, elle manquerait totalement.

HOUSSAY, HUG et MALAMUD observent que l'hypophysectomie ne modifie pas la tolérance au sucre pris par la bouche.

EFFETS DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR LA SENSIBILITÉ A L'INSULINE

L'hypophysectomie augmente la sensibilité des animaux aux effets toxiques et hypoglycémisants de l'insuline. HOUSSAY et MAGENTA injectent à des chiens privés de leur hypophyse depuis quelque temps déjà, et en bon état de santé, 1 1/2 unité d'insuline par kilog. de poids corporel : les chiens tombent dans le coma, présentent des convulsions, et meurent en 10 à 14 heures. La même dose d'in-

suline, injectée à des chiens témoins non hypophysectomisés, n'entraîne qu'une légère somnolence et un peu d'abattement. En 1927, HOUSSAY et MAGENTA s'adressent à trois lots de chiens auxquels ils injectent 1 unité d'insuline par kilog. de poids. Les animaux témoins ne manifestent qu'une dépression discrète et passagère. Chez les animaux hypophysectomisés, il se produit une hypoglycémie beaucoup plus marquée, des convulsions et un coma souvent mortel. Enfin, ceux chez lesquels on avait seulement lésé le tuber cinereum, se comportent comme les témoins. GEILING, CAMPBELL et ISHIKAWA ont confirmé ces résultats.

Pour ces auteurs, chez des chiens normaux, il faut injecter 2 à 3 unités d'insuline par kilog. de poids pour obtenir des convulsions. Après hypophysectomie totale ou extirpation du lobe postérieur seul, on peut réduire la dose à $1/7$ d'unité. L'extirpation isolée du lobe antérieur ne sensibilise nullement les animaux à l'insuline.

Les mêmes résultats ont été vérifiés chez le crapaud, *Bufo Arenarum*, par HOUSSAY et POTICK.

Chez le crapaud privé entièrement d'hypophyse, ainsi que chez celui auquel on a extirpé le lobe glandulaire et qui conserve son lobe neuro-intermédiaire, on note :

1) Une baisse du taux du glucose sanguin, en même temps qu'une chute du glycogène hépatique.

2) Une diminution de l'hyperglycémie provoquée

par l'adrénaline ou la morphine, par comparaison avec celle enregistrée chez les témoins.

3). Une atténuation ou une absence de la glycosurie phloridzinique. Une telle épreuve exagère l'hypoglycémie signalée plus haut et peut se compliquer de convulsions dépendant de cette hypoglycémie.

4) Une sensibilité particulière à l'insuline, qui détermine une hypoglycémie accentuée, grave, avec convulsions et mort de l'animal. Après ablation totale de l'hypophyse, il faut, pour tuer le crapaud, 5 unités d'insuline ; après ablation seulement du lobe glandulaire, 10 unités. Si on lèse seulement le tuber cinereum, il faut injecter 20 unités.

LE DIABÈTE PANCRÉATIQUE DU CRAPAUD HYPOPHYSOPRIVÉ

HOUSSAY et BIASOTTI, expérimentant sur *Bufo Arenarum*, ont fait les constatations suivantes :

1) On n'observe jamais de glycosurie chez les crapauds témoins non opérés ou craniotomisés ; ni chez les crapauds sans hypophyse ou sans lobe glandulaire ou à infundibulum cautérisé. Leur glycémie aussi reste basse.

2) La pancréatectomie produit à 20%, chez le crapaud normal, un diabète typique et intense avec élévation glycémique jusqu'à 3 p. 1000 (moyenne : 1,99 p. 1000), la glycémie normale étant en moyenne 0,68 p. 1000.

La glycosurie s'observe dans 55 à 80 % des cas.

L'extirpation du pancréas ne produit jamais la glycosurie chez les crapauds sans hypophyse ou sans lobe glandulaire. L'élévation glycémique est très faible ou fait défaut. Cependant, si au crapaud hypophysoprivé et sans pancréas on implante sous la peau, pendant 1 à 3 jours, un lobe glandulaire d'hypophyse de crapaud, on voit se produire un diabète très intense avec glycosurie et hyperglycémie très fortes.

Ce lobe seul, chez les témoins, ne produit pas de glycosurie et élève très peu la glycémie.

L'implantation du lobe neuro-intermédiaire produit bien moins souvent la glycosurie chez les crapauds hypophysoprivés. Il paraît donc évident que l'hypophyse joue un rôle très important dans les phénomènes nutritifs qui sont à la base du diabète.

Chez les crapauds à infundibulum cautérisé, la pancréatectomie ne produit pas de glycosurie (sauf quelques rares cas) ; mais si on leur implante le lobe glandulaire, un diabète pancréatique intense se développe.

Le tuber n'est pas nécessaire pour que l'effet de l'implantation se produise, car on peut observer un diabète intense chez des crapauds auxquels on a enlevé toute la partie de l'encéphale située devant une coupe frontale passant derrière l'hypophyse. Ces faits paraissent démontrer que la lésion du tuber inhibe la sécrétion du lobe glandulaire de l'hypo-

physe. Le rôle du tuber cinereum paraît donc secondaire dans le métabolisme des glucides.

Des constatations analogues ont été faites chez d'autres animaux.

Chez le serpent *Ophis Merremii*, HOUSSAY et BIASOTTI notent, après la pancréatectomie, une élévation du sucre sanguin qui, parti de 0,43 pour 1000, atteint, après une semaine, 3,76 pour 1000. Si on extirpe l'hypophyse et le pancréas, la glycémie ne monte pas.

Oscar ORIAS, au laboratoire de Woods Hole, a étudié le poisson-chien, *Mustelus canis*. L'hypophysectomie ne modifie pas la glycémie de ce poisson; la pancréatectomie produit une forte hyperglycémie. L'hyperglycémie est moins marquée si hypophysectomie et pancréatectomie sont effectuées en même temps.

DIABÈTE PANCRÉATIQUE ET PHLORIDZINIQUE DES CHIENS SANS HYPOPHYSE

HOUSSAY et BIASOTTI ont effectué, sur une grande échelle, la dépancréatisation totale chez des chiens hypophysectomisés.

Le chien hypophysectomisé et dépancraté a un diabète moins grave que celui du chien uniquement dépancraté. Les survivances s'allongent et peuvent attendre 6 mois, tandis que après la seule ablation du pancréas la survie n'est que de une à quatre semaines. Exception faite de l'insuline, on ne connaît

aucun procédé, chirurgical ou thérapeutique, capable de prolonger ainsi la survivance des chiens sans pancréas.

L'hyperglycémie oscille entre 2 et 3 pour 1000, au lieu de 3 à 4 p. 1000 : quelquefois l'ascension glycémique tarde de quelques jours en quelques semaines. Dans 7 cas, HOUSSAY et BIASOTTI ont observé des crises hypoglycémiques graves avec des symptômes typiques et qui se sont amendées par l'administration de glucose. L'élimination du glucose est basse.

Si l'on soumet l'animal au jeûne la glycosurie descend le plus souvent à 0 et on peut enregistrer des crises d'hyperglycémie.

Après ingestion de glucose, les chiens hypophyso privés et dépancréatés n'éliminent par l'urine que 30 à 70 % du sucre administré et quelquefois rien ; le quotient respiratoire s'élève, ce qui montre qu'il y a combustion des glucides.

La preuve ainsi semble faite que l'organisme peut parfaitement se passer d'insuline pour désintégrer les hydrates de carbone, à condition qu'il n'y ait pas dans le sang d'hormones hypophysaires. Nous reviendrons plus loin sur ce fait important qui sape le dogme du rôle de l'insuline dans la combustion des glucides. L'étude du métabolisme dans le diabète phloridzinique des chiens hypophysoprivés a fourni des résultats semblables à ceux de l'extirpation du pancréas. Les hypophysoprivés à jeun supportent mal la phloridzine : 5 sur 8 moururent

en peu de jours, avec des symptômes d'hypoglycémie. Les hypophysoprivés éliminent moins de glucose que les témoins ou les chiens à tuber lésé.

ÉTUDE DE L'ACTION DES EXTRAITS
HYPOPHYSAIRES SUR LE MÉTABOLISME
DES GLUCIDES

Il est intéressant d'étudier l'action des extraits des lobes hypophysaires sur la glycémie.

Déjà BORCHARDT, en 1908, usant d'un extrait hypophysaire total, avait pu déterminer chez 22 lapins sur 30 de la glycosurie, et chez 2 autres une élévation notable de la glycémie sans glycosurie.

I. Depuis l'ère insuliniennne, c'est surtout l'action de l'extrait post-hypophysaire qui a été étudiée et l'antagonisme insuline-pituitrine a été adoptée par presque tous les auteurs.

BURN, le premier, en 1923, a vu que les injections d'extrait post-hypophysaire chez le lapin diminuaient les symptômes toxiques de l'hypoglycémie insuliniennne. En injectant simultanément de la rétro-pituitrine et de l'insuline, il empêche la production de toute hypoglycémie.

VOEGTLIN, THOMSON et DUNN, MOEHLING et AINSLEE, OLMSTEAD, et LOGAN, JOACHIMOGLU, LAURA, FALTA et HÖGLER ont repris les expériences de BURN et obtenu des résultats analogues.

Cependant, HOUSSAY insiste sur ce fait que pour

neutraliser l'action d'une faible quantité d'insuline, une quantité relativement considérable d'extrait hypophysaire concentré est nécessaire.

GEILING et BRITTON relatent que l'hypophysothérapie est impuissante à prévenir les accidents d'hypoglycémie, si le taux d'insuline injectée a été trop élevé.

WINTER et SMITH, SAN MARTINO et LIOTTA montrent l'inactivité des extraits hypophysaires vis-à-vis des accidents hypoglycémiques, lorsque ceux-ci sont trop avancés.

La neutralisation parfaite de l'hypoglycémie insulinique par les injections de post-hypophyse est difficile à obtenir.

Ainsi les extraits post-hypophysaires exercent une action hyperglycémiant indéniable.

MM. LABBÉ et RENAULT ont obtenu chez des lapins normaux une réaction d'hyperglycémie assez forte par l'injection de rétro-hypophyse. Ils l'ont obtenue également chez l'homme normal. La réaction a été moins forte chez 2 diabétiques. Cependant l'hyperglycémie post-hypophysaire est moins forte que celle provoquée par l'ingestion de glucose. CLAUDE et BAUDOIN, en adjoignant à l'injection d'extrait post-hypophysaire l'administration de sucre *per os*, ont vu apparaître la glycosurie aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Pour BURN, au contraire, l'usage simultané de la pituitrine et du glucose ne rend pas plus nette

l'hyperglycémie que l'on obtient par l'un ou l'autre des deux procédés, isolément mis en œuvre.

Pour TINGLE et IMRIE, l'association pituitrine-glucose élève moins la glycémie que la pituitrine seule pendant la première demi-heure de l'expérience, puis dans la deuxième demi-heure, la glycémie atteindrait le même taux que si l'on avait employé la pituitrine sans glucose.

Imrie, chez des chiens dépancréatés, a produit de l'hyperglycémie en injectant de la rétropituitrine. VILPAGEN a vu cette rétropituitrine élever passagèrement la glycémie des chiens et des chats diabétiques. CHAHOVITZ, expérimentant sur 6 lapins, donne les résultats suivants : en injectant 1 centimètre cube de pituitrine dans le ventricule gauche de 4 lapins et sous la peau de 2 autres, il obtient une hyperglycémie notable.

Pour cet auteur, l'augmentation du sucre libre sous l'influence de l'injection de pituitrine provient, d'une part, du sucre protéidique et, d'autre part, de la glycogénolyse. LAWRENCE et HEWLETT pensent que la pituitrine neutralise l'insuline en mobilisant le sucre provenant des réserves glycogéniques de l'organisme ; ils croient à une influence de la pituitrine sur le sympathique. Mais CLARK a montré que l'antagonisme insuline-pituitrine subsistait intégralement après une injection d'ergotamine chez le lapin, qui paralyse le sympathique.

Chez une malade atteinte de diabète insipide réagissant à la pituitrine, MM. LABBÉ, ESCALIER et

GILBERT-DREYFUS ont constaté, d'une façon impressionnante, l'antagonisme insuline-pituitrine. La malade a été soumise une première fois, en avril 1930, à l'injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline, alors qu'elle était sous l'influence de la médication hypophysaire et ne présentait point de polyurie : elle a réagi par une très faible hypoglycémie : le glucose sanguin est tombé de 1 gr. 12 à 0 gr. 81, soit de 0 gr. 31, et il est remonté au taux originel au bout de deux heures et demie.

La même épreuve, refaite en juin, alors que la malade n'était plus soumise au traitement hypophysaire et avait une forte polyurie, a donné une violente réaction d'hypoglycémie : le glucose sanguin est tombé rapidement de 0 gr. 90 à 0 gr. 20, c'est-à-dire de 0 gr. 70, en même temps que se produisait une crise grave d'hypoglycémie. Il a fallu lui faire ingérer 50 grammes de glucose, puis 200 grammes de lait pour obtenir la cessation des accidents et le relèvement de la glycémie.

Dans le lobe postérieur de l'hypophyse on a isolé deux principes différents. Pour HOUSSAY et MAGENTA, GEILING et EDDY, le principe ocytotique est seul antagoniste de l'insuline, le principe presseur ne l'étant nullement.

Par contre, NITZESCU et BENETATO, par des expériences portant sur le chien et le lapin montrent que le principe hypertenseur seul est hyperglycémiant ; le principe ocytotique ne modifie guère le le taux du glucose. GAVRILA et MIHAILEANU,

montrent que chez l'homme, seule l'injection sous-cutanée du principe tenseur produit une hyperglycémie nette. Le principe ocytocique n'a aucune action.

II. Nous avons déjà vu, en résumant les expériences de HOUSSAY et de ses collaborateurs, le rôle important du lobe antérieur de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides, dans la genèse du diabète pancréatique du crapaud.

MILLER et LEWIS, GOETSCH, CUSHING et JACOBSON ont pu déclencher chez le chien de la glycosurie par injection d'extrait antéro-hypophysaire. FALTA et HÖGLER ont vu que l'administration d'insuline ne déterminait pas d'hypoglycémie si l'on injectait auparavant de l'extrait anté-hypophysaire.

HOUSSAY et POTICK ont démontré que l'extrait hypophysaire empêchait la mort par hypoglycémie des animaux hypophysectomisés traités par l'insuline.

BÖHM constate que l'injection intra-veineuse d'extrait du lobe antérieur provoque chez le cobaye une hyperglycémie nette avec parfois apparition de glycosurie.

L'hypoglycémie insulinique est atténuée par ce même extrait chez le cobaye. H. LÜCKE, utilisant un extrait du lobe antérieur, le « praephyson », a pu déclencher de l'hyperglycémie chez l'animal et chez l'homme. Ce même extrait atténue l'effet de l'insuline et peut même le neutraliser.

Pour cet auteur il existe une hormone spécifique du métabolisme des hydrates de carbone antagoniste de l'insuline « hormone contra-insuline » qui est identique avec la substance qui augmente le diabète pancréatique d'après HOUSSAY et BIASOTTI. BARNES et ses collaborateurs ont constaté de la glycosurie chez 7 chiens normaux soumis aux injections d'extrait anté-hypophysaire ; 4 autres, par contre, ne furent nullement influencés. La tolérance au glucose fut abaissée et le taux du sucre sanguin, au cours du jeûne, se trouva supérieur à la normale. HOUSSAY, étudiant l'action d'un extrait alcalin du lobe antérieur de l'hypophyse constate :

Chez la tortue hypophysectomisée, l'extrait alcalin de lobe antérieur supprime les effets hypoglycémiant et toxiques de l'insuline et prévient la mort qui se produit, en général, 3 à 6 semaines après l'intervention. Chez le chien, on constate que les mêmes effets surviennent un peu plus tardivement.

A la dose de 1 gr. 5 de glande fraîche par kilog. et par jour, on observe, au bout de 3 à 5 jours, de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de l'acétonurie ; il existe une forte résistance à l'insuline.

Il semble donc prouvé qu'il existe une substance diabétogène contra-insulaire dans le lobe antérieur.

Nous avons étudié l'action des extraits des lobes antérieur et postérieur chez l'homme normal, chez le diabétique et chez 2 acromégales. Nous donnons nos résultats au chapitre suivant.

ACTION SUR LA GLYCÉMIE DES EXTRAITS DE LOBES
ANTÉRIEUR ET POSTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE
CHEZ DES SUJETS NORMAUX, DIABÉTIQUES ET
ACROMÉCALES (1).

Nous avons étudié l'action de deux extraits
hypophysaires : antélobine et pituilobine sur la
glycémie de :

- 4 sujets normaux
- 11 diabétiques
- 2 acromégales dont 1 avec diabète
- 1 malade atteint de tumeur chromophale du lobe antérieur
- 1 malade enfin atteint d'obésité avec troubles hypophysaires.

Nous avons employé 2 extraits hypophysaires
employés en thérapeutique, car nous n'avons pu
avoir des extraits spécialement préparés pour l'étude
du métabolisme des glucides.

L'antélobine est un extrait du lobe antérieur
contenant surtout l'hormone agissant sur le tractus
sexuel, l'hormone de la croissance ayant été neutra-
lisée. Une ampoule d'antélobine de 2 cc. correspond
à 20 unités-souris. Nous avons procédé de la façon
suivante chez des sujets à jeun, nous injectons dans
le tissu sous-cutané immédiatement après une
première prise de sang, 2 ampoules d'antélobine

(1) Les résultats que nous donnons dans notre travail paraîtront
aussi dans un mémoire que nous préparons avec MM. P. ABRAMI et
LICHTWITZ.

(40 unités-souris en solution aqueuse) et nous effectuons successivement toutes les demi-heures 3 prises de sang successivement.

Le glucose sanguin a été dosé par la méthode de FOLIN.

La pituilobine, extrait du lobe postérieur, contient les 2 principes presseur et ocytocique de ce lobe. Nous avons employé le même procédé qu'avec l'antélobine. Nous avons employé les ampoules B contenant 40 unités internationales par ampoule de 1 cc. Chez des sujets à jeun nous injectons, après prise de sang dans le tissu sous-cutané, 1 ampoule B de pituilobine et nous effectuons toutes les demi-heure 3 glycémies successives.

A. — Action des extraits hypophysaires sur la glycémie de 4 sujets normaux.

1) Bour... Jean, 55 ans. — *Extrait de lobe antérieur.*

- | | |
|--|--------------------------|
| 1) Glycémie à jeun..... | 1 gr. $\frac{0}{100}$ |
| Glycémie suivie d'injection de 2 ampoules d'antélobine | |
| 2) Glycémie 1/2 heure après l'injection | 0 gr. 88 $\frac{0}{100}$ |
| 3) Glycémie 1 heure après l'injection | 0 gr. 85 |
| 4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection | 0 gr. 99 |

Donc : hypoglycémie légère de 0 gr.15, une heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

- | | |
|---|--------------------------|
| 1) Glycémie à jeun..... | 1 gr. $\frac{0}{100}$ |
| 2) Glycémie 1/2 heure après l'injection de 40 ui.
de pituilobine | 1 gr. |
| 3) Glycémie 1 heure après l'injection | 0 gr. 90 $\frac{0}{100}$ |
| 4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection | 0 gr. 95 |

Donc : hypoglycémie insignifiante de 0 gr.10 une heure après l'injection.

2) *Bouch... Alfred, 21 ans. Extrait de lobe antérieur.*

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 15 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 12
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 15
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 15

Aucune variation.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 05 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 12
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 10
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 08

Hyperglycémie minime de 0 gr. 07 une demi-heure après l'injection.

3) *Cas... Henriette, 20 ans. Extrait de lobe antérieur.*

1) Glycémie à jeun.....	0 gr. 90 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	0 gr. 86
3) Glycémie 1 heure après l'injection	0 gr. 90
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	0 gr. 90

Aucune variation.

Extrait de lobe Postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 05 °/oo
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr.
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr.

Hyperglycémie inexistante de 0 gr. 05.

4) *Mme Lecl... 45 ans. Extrait de lobe antérieur.*

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. $\frac{0}{100}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr.
3) Glycémie 1 heure après l'injection	0 gr. 90
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	0 gr. 98

Légère hypoglycémie de 0 gr. 10, 1 heure après l'injection.

Pituilobine.

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. $\frac{0}{100}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 05
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr.
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr.

Hyperglycémie inexistante de 0,05 p. 1000

A. — Action des extraits hypophysaires sur la glycémie de 11 diabétiques.

1) *Cheval... Georges, 38 ans.* Hospitalisé pour diabète avec dénutrition. Glycosurie importante jusqu'à 120 grammes de sucre par 24 heures. Présence d'acétone. Glycémie à 2 gr. 60.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 60 $\frac{0}{100}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 70
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 80
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 70 "

Hyperglycémie de 0 gr. 20, 1 heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 70 ⁰ / ₀₀
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 80
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 80
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 90
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	3 gr.

Hyperglycémie de 0 gr. 30, 1 heure et demie après l'injection de pituïlobine.

2) *Bouys... Armand, 53 ans.* Diabète avec dénutrition. Glycosurie importante jusqu'à 100 grammes de sucre par 24 heures. Présence d'acétone. Glycémie à 2 grammes par litre.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 75 ⁰ / ₀₀
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr.
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 30
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr.

Hyperglycémie de 0 gr. 55, 1 heure après l'injection d'antélobine.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 90
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 20
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 40
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 35

Hyperglycémie de 0 gr. 50, 1 heure après l'injection de pituïlobine.

3) *Mme Mag... Victorine, 49 ans.* Diabète avec

dénutrition. Glycosurie intense, 130 grammes par 24 heures. Présence d'acétone. Glycémie variable entre 2 gr. 75 et 3 gr. 85 p. 1000

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	3 gr. 85 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	3 gr.
3) Glycémie 1 heure après l'injection	3 gr.
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	3 gr. 20

Hypoglycémie de 0 gr. 85 une demi-heure et une heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 75 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	3 gr. 10
3) Glycémie 1 heure après l'injection	3 gr. 30
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	3 gr. 50

Hyperglycémie augmentant progressivement jusqu'à 0 gr. 75 une et demi après l'injection.

4) *M^{me} Ben... Joséphine, 55 ans.* Diabète avec dénutrition. Glycosurie importante jusqu'à 100 gr. de sucre par 24 heures. Présence d'acétone. Glycémie variant de 2 gr.50 à 3 grammes par litre.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 50 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 50
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 40
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 30

Hypoglycémie de 0 gr. 20 une heure et demie après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	3 gr. $\frac{0}{100}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 90
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 80
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 60

Hypoglycémie de 0 gr. 40 une heure et demie après l'injection.

5) *M^{me} Schm... Marie, 66 ans.* Diabète sans dénutrition. Glycosurie oscillant entre 15 et 30 grammes de sucre par 24 heures, réductible par diminution des hydrates de carbone. Pas d'acétone. Glycémie oscillant entre 2 et 3 grammes par litre. Névrite du bras.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. $\frac{90}{100}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 70
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 80
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 85

Hypoglycémie de 0 gr. 20 une demi-heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 80
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 10
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 20
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 20

Hyperglycémie de 0 gr. 40 une heure après l'injection.

6) *M^{me} Rebul... Césarine, 46 ans.* Diabète sans dénutrition. Glycosurie à 30 grammes par 24 heures. Pas d'acétone. Glycémie à 2 gr. $\text{o}/_{\text{oo}}$. Polynévrite des membres inférieurs.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 10 $\text{o}/_{\text{oo}}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 90
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr.
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection.....	2 gr.

Hypoglycémie de 0 gr. 20 une demi-heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 75 $\text{o}/_{\text{oo}}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 95
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 85
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 80

Hyperglycémie de 0 gr. 20 une demi-heure après l'injection.

7) *M^{me} Rod... 74 ans.* Diabète sans dénutrition. Glycosurie à 20 grammes par 24 heures. Absence d'acétone.

Glycémie à 2 grammes.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 15 $\text{o}/_{\text{oo}}$
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr.
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr.
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 10

Hypoglycémie de 0 gr. 15 une demi-heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 10 ‰
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr.
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 90
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 95

Hypoglycémie de 0 gr. 20, une demi-heure après l'injection.

8) *M^{me} Orin...*, 63 ans. Diabète sans dénutrition. Glycosurie à 60 grammes par 24 heures. Absence d'acétone.

Glycémie à 2 gr. 20 par litre.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 22 ‰
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 24
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 23
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 20

Aucune variation.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 40 ‰
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 70
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 95
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 80

Hyperglycémie de 0 gr. 45, une heure après l'injection.

9) *M^{me} Luc...*, 61 ans. Diabète sans dénutrition.
Glycosurie oscillant entre 30 et 40 grammes de sucre
par 24 heures. Pas d'acétone. Glycémie à 2 gr. 60 ‰

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 60 ‰
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 50
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 50
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection.....	2 gr. 45

Hypoglycémie de 0 gr. 15 une heure et demie après
l'injection. L'épreuve à la pituilobine n'a pas été
partiquée.

10) *M^{me} Frib...*, 46 ans. Diabète sans dénutrition.
Glycosurie à 50 grammes de sucre par 24 heures.
Pas d'acétone. Glycémie à 2 gr. 45 ‰.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 45 ‰
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr. 45
3) Glycémie 1 heure après l'injection	2 gr. 45
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 45

Aucune variation.

L'épreuve à la pituilobine n'a pas été pratiquée.

11) *M^{me} Cher...*, 64 ans. Diabète sans dénutrition.
Glycosurie à 60 grammes par 24 heures. Pas d'acétone.
Glycémie à 2 gr. 10.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	2 gr. 10 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	2 gr.
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 90
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection.....	1 gr. 80

Hypoglycémie de 0 gr. 30, une heure et demie après l'injection.

C. — Action des extraits hypophysaires sur la glycémie de 2 acromégales d'un malade atteint de tumeur chromophobe de l'hypophyse et d'un 4^e malade atteint d'obésité avec troubles hypophysaires.

1) *M^{me} Schn...* Acromégalie avec diabète hypophysaire dont l'observation a été rapportée en détail au début de ce travail.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 80 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 60
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 70
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 65

Hypoglycémie de 0,20, une demi-heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.	1 gr. 85 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 85
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 90
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	2 gr. 10

Hyperglycémie de 0,25, une heure et demie après l'injection.

2) *Van Ass...*, 34 ans. Malade atteint d'acromégalie ayant débuté à 30 ans.

Aucun trouble du métabolisme des glucides.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	0 gr. 95 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	0 gr. 95
3) Glycémie 1 heure après l'injection	0 gr. 85
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	0 gr. 85

Hypoglycémie légère de 0,10, une heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 25 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 35
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 25
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 25

Hyperglycémie minime de 0,10, une demi-heure après l'injection.

3) *Men...*, 40 ans. Hospitalisé dans la maison de santé de la rue Vercingétorix du Dr de MARTEL, pour tumeur chromophile de l'hypophyse. Pas de glycosurie. Glycémie à 1 gr. 10 °/oo.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 30 °/oo
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 15
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 15
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 15

Hypoglycémie de 0 gr. 15, une heure après l'injection.

Extrait de lobe postérieur.

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 10 ^o / ₁₀₀
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 10
3) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 10
4) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 10

Aucune variation.

Le malade a été opéré par le D^r de MARTEL. Une semaine après l'opération nous avons pratiqué une épreuve à la :

Antélobine. Glycémie à jeun 1 gr. 05 ^o/₁₀₀. Les 3 autres glycémies, après l'injection, n'ont montré aucune variation, la glycémie restant à 1 gr. 05 ^o/₁₀₀.

4) *Rouss... Jean, 49 ans.* Malade atteint d'obésité à 130 kilogs. Grosse modification de la selle turcique à la radiographie ; pas de troubles visuels. Pas de glycosurie. Glycémie à 1 gr. ^o/₁₀₀.

Extrait de lobe antérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. 20 ^o / ₁₀₀
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	1 gr. 25
3) Glycémie 1 heure après l'injection	1 gr. 25
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	1 gr. 20

Aucune modification sensible.

Extrait de lobe postérieur

1) Glycémie à jeun.....	1 gr. ^o / ₁₀₀
2) Glycémie 1/2 heure après l'injection	0 gr. 90
3) Glycémie 1 heure après l'injection	0 gr. 85
4) Glycémie 1 h. 1/2 après l'injection	0 gr. 85

Hypoglycémie de 0,15, une heure après l'injection.

Il résulte donc que :

1^o Chez les sujets normaux, l'action des extraits hypophysaires que nous avons utilisés, est minime ou sans importance sur la glycémie et le métabolisme des hydrates de carbone. Il semble que chez l'homme normal l'équilibre du système glyco-régulateur soit difficile à rompre par les extraits d'hypophyse.

2^o Chez les diabétiques, l'extrait du lobe antérieur s'est montré 7 fois sur 11 hypoglycémiant, 2 fois son action a été nulle et 2 fois il a été hyperglycémiant.

Par contre, l'extrait du lobe postérieur a eu une action hyperglycémiant dans 7 cas sur 8; une seule fois nous avons obtenu une hypoglycémie discrète.

La malade atteinte d'acromégalie et de diabète hypophysaire a réagi de la même façon : hypoglycémie après injection d'antélobine, hyperglycémie à la pituitrine.

Nos 3 autres malades ont présenté des variations insignifiantes et ont réagi comme les sujets normaux. L'action hyperglycémiant du lobe postérieur que nous avons constatée, est en accord avec les résultats obtenus depuis longtemps par de nombreux auteurs. Il semble qu'il existe dans le lobe postérieur une hormone diabétogène, antagoniste de l'insuline.

Mais l'action hypoglycémiant de notre extrait du lobe antérieur paraît en contradiction avec les expériences de HOUSSAY et surtout avec la notion de la fréquence de glycosurie et de troubles glyco-

régulateurs au cours des syndromes d'hyperfonctionnement du lobe antérieur du type acromégallique.

En réalité, nous ne pouvons faire état d'une façon précise de cette action hypoglycémiante ; en effet dans l'antélobine ce sont surtout les hormones sexuelles qui ont été mises en valeur et il se peut que la substance diabétogène soit détruite.

Cependant l'action hypoglycémiante ne perd pas sa valeur et il est permis de soulever l'hypothèse d'une hormone hypoglycémiante sécrétée par le lobe antérieur. Les travaux récents poursuivis en Allemagne par ANSELMINO et HOFFMANN confirment cette façon de voir ; bien plus, ces auteurs sont arrivés à extraire du lobe antérieur deux hormones hypoglycémiantes de nature et de signification différente.

A côté donc de l'hormone contra-insulaire (qui est sécrétée aussi par le lobe postérieur) deux autres hormones, l'une agissant sur le pancréas, l'autre sur la fonction glycogénique du foie, viennent d'être isolées.

Nous exposerons ces travaux, car ils nous permettent, non seulement de comprendre d'une façon plus satisfaisante le mécanisme des glycosuries hypophysaires, mais donnent un aspect nouveau au mécanisme du métabolisme des hydrates de carbone. Nous envisagerons successivement les 3 hormones glucidiques de l'hypophyse :

- 1) L'hormone pancréatotrope ou pancréato-stimuline.
- 2) L'hormone diabétogène contra-insulaire.
- 3) L'hormone glycogénolytique.

I. LA PANCRÉATO-STIMULINE

ARON, dès 1930, injectant des extraits hypophysaires à des cobayes jeunes, et même à des fœtus in utéro, avait constaté un développement précoce des îlots de Langerhans du pancréas ; mais ayant observé le même fait avec la thyroxine, il en conclut que la maturation précoce du pancréas endocrine était due à l'action de la thyro-stimuline, contenue dans les extraits hypophysaires.

HORSTER, étudiant l'hormone thyro-trope sur le métabolisme des hydrates de carbone, trouve que cette hormone est hypoglycémiante.

En 1933, ANSELMINO et HÖFFMANN démontrent que la stimulation du pancréas interne est due à une hormone pancréato-stimuline, nettement distincte de la thyro-stimuline.

Ces auteurs injectent à des rats des extraits de lobe antérieur d'hypophyse spécialement préparés.

Trois à quatre jours après, ils constatent des modifications du pancréas : les îlots sont devenus plus nombreux, leur volume a augmenté, phénomènes dus à un accroissement du nombre des cellules et à une hypertrophie cellulaire.

Il y a une modification histologique du pancréas

endocrine comparable à celle qu'on observe après ligature du canal de Wirsung, qui détermine une hyperplasie pancréatique avec augmentation du contenu de la glande en insuline (KRAUS, HERXHEIMER et CARPENTIER). ANSELMINO et HOFFMANN ont réussi à isoler cette hormone pancréato-trope, par ultrafiltration. Leur technique est la suivante :

On extrait pendant une heure à l'eau distillée de la poudre du lobe antérieur, et on enlève le résidu insoluble par filtration.

A 100 cc. du filtrat on ajoute 20 cc. d'une solution d'acétate de sodium au 1 %^o qui donne à l'ensemble un pH de 5,3.

On pratique alors une ultra filtration que l'on pousse jusqu'à ce que les 4/5 de la solution aient traversé le filtre. On neutralise par la soude. L'extrait ainsi préparé ne contient pas de gonado-stimuline, ni de thyreo-stimuline. Il ne contient pas non plus l'hormone acétonémiant, isolée par ces mêmes auteurs, qui n'ultra filtre qu'en milieu acide.

Par contre, la cortico-stimuline n'est pas éliminée, car elle a les mêmes caractéristiques d'ultra filtrabilité. La pancréato-stimuline est soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme, l'acétone et l'alcool pure.

Elle est soluble dans l'alcool à 50°, ce qui la différencie de l'hormone de croissance.

Elle est très thermolabile : elle est détruite par une courte ébullition. Les propriétés physiologiques de cette hormone sont les suivantes :

1) L'injection à un chien à jeun de 8 kilogs d'une dose de pancréato-stimuline, correspondant à 2 gr. 50 de lobe antérieur, détermine une hypoglycémie dont le maximum 0 gr. 70 est atteint deux heures après l'injection et qui disparaît vers la 4^e heure. Une hypoglycémie analogue s'obtient chez le lapin après injection de 500 milligrammes d'hypophyse.

2) Elle diminue l'hyperglycémie alimentaire : si on administre à un chien 10 grammes de glucose, et qu'on injecte une demi-heure après, 2 gr. 50 d'hypophyse, l'hyperglycémie ne dépasse pas 1.100 milligrammes, alors qu'elle atteint ou dépasse 1.300 chez les animaux témoins.

3) Elle diminue l'hyperglycémie adrénalinique : l'injection simultanée à un lapin de 0 mgr. 2 d'adrénaline et de 300 milligrammes d'hypophyse détermine une hyperglycémie qui ne dépasse pas 2.000, alors qu'elle atteint 2.500 chez les témoins.

4) Cette action hypoglycémisante de la pancréato-stimuline ne peut être mise en évidence que chez les animaux intacts ; la pancréatectomie empêche l'hypoglycémie à jeun et la diminution de l'hyperglycémie alimentaire.

Il s'agit donc d'une stimulation fonctionnelle du pancréas endocrine, d'une exagération de l'insulino-sécrétion.

Nous verrons, dans un chapitre suivant, la signification de la pancréato-stimuline en clinique.

II. — L'HORMONE DIABÉTOGÈNE

Nous avons vu que les travaux de HOUSSAY et de ses collaborateurs ont mis en évidence la présence d'une hormone diabétogène dans le lobe antérieur. Les auteurs allemands, LUCKE en particulier, ont insisté sur l'existence d'une hormone « contra-insulaire » dont l'action est exactement inverse de celle de l'insuline.

L'hormone diabétogène, isolée par HOUSSAY, est soluble dans l'eau et l'alcool à 60°, insoluble dans l'éther, l'acétone et l'alcool purs.

Mais contrairement à la pancréato-stimuline, elle n'est pas ultra-filtrable ; elle a donc une molécule plus volumineuse.

Elle est absorbée par le talc et la charbon animal, ce qui la différencie encore de la pancréato-stimuline. La séparation des 2 hormones est donc facile.

Cette hormone injectée à des animaux : chiens, rats, crapauds, donne :

- 1) Une hyperglycémie qui peut atteindre des chiffres élevés chez les animaux dépancréatés ;
- 2) Une glycosurie importante ;
- 3) Une courbe d'hyperglycémie provoquée du type diabétique ;
- 4) Une insuffisance glycolytique, démontrée par une diminution du quotient respiratoire à jeun, et surtout par l'absence d'ascension de ce quotient après ingestion de glucose ;

5) Une acidose : diminution de la réserve alcaline ; augmentation des corps cétoniques dans le sang. Il est possible que l'acidose soit due à l'hormone acétonémiant du lobe antérieur que doit contenir l'extrait étudié.

L'injection d'hormone diabétogène réalise un syndrome diabétique expérimental superposable à celui déterminé par la pancréatectomie ; il s'en distingue cependant par son *insulino-résistance* relative, qui est d'autant plus marquée que la dose d'extrait de lobe antérieur est plus forte.

Cette hormone agit également chez les animaux surrénalectomisés. Mais, par contre, la présence du foie est indispensable, cet organe apparaissant de plus en plus comme l'organe essentiel de la régulation du métabolisme des glucides.

L'hormone diabétogène de l'hypophyse apparaît comme le véritable antagoniste de l'insuline.

Bien que d'autres glandes endocrines secrètent des hormones hyperglycémiantes, notamment les surrénales et le corps thyroïde, il ne semble pas que ces glandes jouent un rôle important dans la régulation glycémique.

Si l'ablation des surrénales détermine de l'hypoglycémie à jeun et une sensibilité anormale à l'insuline, elle n'améliore pas le diabète des animaux dépancréatés comme l'ablation de l'hypophyse. La surrénalectomie pratiquée par HOUSSAY chez les animaux dépancréatés ne diminue pas l'hyperglycémie de ces animaux.

L'hormone contra-insulaire semble donc déterminer l'hyperglycémie des animaux dépancréatés.

Cette hyperglycémie est donc d'origine hypophysaire, comme KÉPINOV l'a prouvé en démontrant que le sang des chiens après pancréatectomie était hyperglycémiant pour l'animal intact, et que ce pouvoir hyperglycémiant disparaissait, si on pratiquait secondairement une hypophysectomie.

Enfin, ajoutons que le lobe postérieur contient également en quantité importante cette hormone diabétogène.

III. — L'HORMONE GLYCOGÉNOLYTIQUE

Enfin, une troisième hormone glucidique hypophysaire a été découverte par ANSELMINO et HOFFMANN.

Ces auteurs ont constaté que, après ingestion d'un repas riche en glucides, il apparaît dans le sang une substance capable d'abaisser considérablement la teneur en glycogène du foie. Ils firent absorber à des sujets sains 120 grammes de glucose, prélevèrent toutes les demi-heures un peu de leur sang, qu'ils injectaient à des rats dont ils dosaient ensuite le glycogène hépatique. Ils notèrent que cette substance glycogénolytique apparaissait dans le sang humain une demi-heure après le repas sucré, augmentait lentement pour atteindre le maximum vers la quatrième heure : à ce moment, 80 % du glycogène des rats ont souvent disparu.

Avec le sang des sujets à jeun, au contraire, il n'y a aucune modification de la teneur du foie en glycogène.

ANSELMINO et HOFFMANN pensèrent d'abord que c'était l'insuline qui déterminait cette glycogénolyse. Mais l'insuline n'apparaît jamais en quantité appréciable dans le sang périphérique, et l'horaire de la sécrétion pancréatique, après ingestion de sucre, n'est pas le même que celui qu'ils ont observé.

Ils ont pensé à une action hypophysaire et ils ont expérimenté divers extraits aqueux du lobe antérieur.

Avant eux, FUKUI avait trouvé que les extraits hypophysaires n'avaient aucune action sur le glycogène hépatique ; JOHN avait noté une diminution et CHIANCA une augmentation du glycogène hépatique. ANSELMINO et HOFFMANN, avec une dose d'extrait de lobe antérieur correspondant à 30 milligrammes de poudre à l'acétone, ont observé chez le rat une diminution considérable du glycogène hépatique, qui peut aller jusqu'à une teneur dix fois plus faible que celle des témoins et qui est maxima 3 à 5 heures après l'injection.

Etudiant cette nouvelle hormone, les auteurs allemands ont vu qu'il s'agit d'un principe ultrafiltrable : en réaction neutre ou acide (pH , 4, 5, 3) cette hormone traverse la membrane de callodion à 8 % ; mais elle ne filtre pas en réaction alcaline pH 9,4. Elle diffère donc de l'hormone diabétogène qui n'est pas ultrafiltrable. Elle se distingue de la

pancréato-stimuline par une plus grande thermostabilité. Elle se différencie de l'hormone acétonémiant, qui n'ultrafiltre qu'en solution alcaline.

Il s'agit donc d'une nouvelle hormone spécifique du lobe antérieur.

ANSELMINO et HOFFMANN identifièrent l'hormone glycogénolytique de l'hypophyse et celle du sang, en prélevant du sang à des sujets sains deux heures après l'ingestion de glucose, et en ultrafiltrant ce sang à un pH 5.3. Le filtrat a toutes les propriétés de l'hormone glycogénolytique.

Enfin les auteurs allemands ont constaté que chez le chien hypophysectomisé, l'hormone glycogénolytique n'apparaît plus dans le sang après un repas sucré. Il s'agit donc bien d'une hormone hypophysaire. Cette hormone qui mobilise le glycogène hépatique ne produit aucune hyperglycémie. Comment expliquer cela ? Que devient le phénomène hépatique ? On a émis l'hypothèse que la diminution du glycogène hépatique est due à une exagération de la mise en réserve des glucides par le foie, qui, sous l'influence de l'hormone hypophysaire, dépasse le stade glycogène pour aboutir à la formation d'un composé plus stable.

À la suite de tous ces travaux expérimentaux que nous venons de passer en revue en détail, que peut-on conclure du point de vue clinique ?

Tout d'abord, il paraît de plus en plus évident que le diabète acromégalique est d'origine hypophysaire.

Il s'agit, en effet, d'un diabète qui procède par poussées qui répondent à des vagues d'hyperpituitarisme de l'adénome acidophile du lobe antérieur.

Enfin les caractères de ce diabète, son insulino-résistance, sont très voisins de ceux du diabète expérimental par injection de l'hormone diabétogène de HOUSSAY. Le rôle de l'hypophyse est capital, prépondérant, non seulement dans les petits troubles glycorégulateurs, mais aussi dans les diabètes acromégaliques les plus francs avec ou sans acidose.

Nous verrons dans le chapitre de thérapeutique l'importance de ce fait.

Cette hormone diabétogène joue-t-elle un rôle quelconque dans les diabètes insulo-pancréatiques ? Son rôle paraît secondaire, mais conditionne très probablement, comme l'ont montré les expériences de КЕРИНОВ, l'hyperglycémie.

Mais comment expliquer l'hyperglycémie que nous avons obtenue en injectant de l'antélobine chez les diabétiques ?

Il est possible que cet extrait du lobe antérieur ne contient guère d'hormone diabétogène. Par contre, il doit contenir l'hormone pancréato-trope qui, en agissant sur les îlots de LANGERHANS, déclenche une sécrétion insulinique qui est la cause de l'hypoglycémie que nous avons observée. C'est l'hypothèse qui nous paraît la plus conforme aux faits expérimentaux.

Par contre, les hypoglycémies observées dans la

cachexie de SIMMONDS et l'adénome chromophile du lobe antérieur, peuvent être interprétées comme étant dues à une hyposécrétion d'hormone contra-insuline.

Mais ces travaux expérimentaux récents ont une importance bien plus considérable pour comprendre le mécanisme des troubles du métabolisme des hydrates de carbone en général. Le rôle de l'hypophyse devient ainsi considérable.

ANSELMINO et HOFFMANN étudiant le sang des diabétiques quant à sa teneur en hormone glycogénolytique, constatèrent que, dans 7 cas sur 8, cette hormone pouvait y être décelée aussi bien à jeun, qu'après un repas sucré. Cette altération du rythme sécrétoire de l'hypophyse est-elle primitive ? On peut aussi admettre que la sécrétion de l'hormone glycogénolytique est due à une stimulation constante de l'hypophyse par l'hyperglycémie permanente des malades.

Il y aurait donc, chez le diabétique, excès de transformation des sucres en ce composé indéterminé, plus stable que le glucogène. Ainsi dans le diabète pancréatique le trouble glucidique ne réside pas dans l'incapacité de l'organisme d'oxyder le glycogène par suite de l'insuffisance insuliniennne, mais est dû dans la transformation anormalement rapide du glycogène en composés stables, non utilisables.

Cette inversion serait due à la sécrétion excessive de l'hormone glycogénolytique par l'hypophyse, secondaire elle-même à l'hyperglycémie, qui est

en dernière analyse la véritable cause du diabète. Dans cette hypothèse, l'insuline ne serait qu'une hormone hypoglycémiant, sans action directe sur le métabolisme des hydrates de carbone.

D'ailleurs, comme nous l'avons noté plus haut, HOUSSAY a démontré que l'organisme peut parfaitement se passer d'insuline pour désintégrer les hydrates de carbone à condition qu'il n'y ait pas dans le sang d'hormones hypophysaires.

Quant à l'hyperglycémie, qui est la véritable cause du diabète, elle pourrait s'observer dans toute perturbation de l'équilibre du système régulateur de la glycémie. :

Soit par insuffisance du système hypoglycémiant : insuffisance langerhansienne ;

Soit par hyperfonctionnement du système hyperglycémiant :

Hypersécrétion d'hormone diabétogène hypophysaire ;

Hyperépinéphrie ;

Hyperthyroïdie.

Enfin parfois, par perturbation de centres glyco-régulateurs de la base du cerveau.

Signalons enfin qu'ANSELMINO et HOFFMANN ont noté la présence dans le sang des diabétiques à jeun de l'hormone acétonémiant hypophysaire qui, normalement, n'apparaît qu'après ingestion de graisses.

Cette constatation peut expliquer l'acidose diabétique.

TRAITEMENT

Le traitement des glycosuries infundibulo-hypophysaires est celui de tous les diabètes : régime et insuline.

I. — Le régime seul améliore et fait souvent disparaître la glycosurie, comme l'ont signalé MM. LABBÉ et LANGLOIS, ELLIS, URDAPILETTA.

II. — En ce qui concerne l'insuline, on peut distinguer trois sortes de faits :

a) Le plus souvent le diabète hypophysaire acromégalique réagit à l'insuline associée au régime, comme le diabète ordinaire. BLUM et SCHWAB, en 1923, ont publié l'observation d'un acromégale diabétique chez qui ils ont pu, en injectant de l'insuline à la dose de 30 unités quotidiennes, obtenir un abaissement de la glycémie comparable à celui qu'ils obtenaient, avec la même dose d'insuline, chez un diabétique banal.

La glycémie, en 7 heures, passait de 3 gr. 01 à 1 gr. 73 et chez le diabétique pancréatique, de

3 gr. 25 à 1 gr. 60, sous l'influence de 30 unités d'insuline. Dans un cas de JOHN, d'acromégalie avec glycosurie abondante, l'insuline fait disparaître la glycosurie et ramène la glycémie à la normale. HETZEL rapporte un cas d'acromégalie avec glycosurie de 230 grammes par jour. Le régime et l'insuline font disparaître la glycosurie et la glycémie tombe de 2 gr. 6 à 1 gr. 5 ‰.

Les 6 cas de diabète acroméganique publiés par YATER ont normalement réagi à l'insuline. De même les 2 cas de diabète acroméganique observés par MM. LABBÉ et LANGLOIS, MM. LABBÉ et AZERAD ont réagi au régime et à l'insuline comme des diabètes ordinaires.

Notre malade a bien réagi à l'insuline.

Chez l'acromégale, comme dans le diabète banal, le coma guérit par l'insuline.

YATER a observé un cas de coma diabétique traité et guéri par l'insuline, auquel succéda un coma hypoglycémique dont le malade sortit grâce à des injections de glucose.

b) A côté de ces cas insulino-sensibles, il existe des cas *insulino-résistants*. COLWELL, dans un cas de diabète acroméganique, a constaté qu'après injection de 50 unités d'insuline, la glycémie n'était tombée que de 2 gr. 6 à 2 gr. 5 ‰ et il a fallu 90 unités pour qu'elle tombât à 2 ‰.

Un malade de MALHER et PASTERNY atteint de diabète acroméganique reçut 60 unités d'insuline par jour, sans que son hyperglycémie fût modifiée.

Dans un cas de FALTA, l'insuline à la dose de 90, 140 et 150 unités, n'influença guère le taux de la glycémie, celle-ci monta même de 2 gr. 20 à 2 gr. 50 pour mille.

ULRICH a rapporté un cas particulièrement rebelle.

Il s'agit d'un homme de 24 ans, atteint d'un néoplasme de l'hypophyse avec troubles oculaires caractéristiques, chez qui apparaît une forte glycosurie. Malgré une dose d'insuline allant de 20 à 120 unités, la glycémie s'élève de 4 gr. 04 à 5 grammes et 6 gr. 25 pour mille. L'insuline fut portée à 240 unités et la glycémie tomba à 2 gr. 85 et la glycosurie de 81 grammes à 40 grammes par jour. Enfin l'insuline fut portée à 360 unités, la glycémie tomba à 1 gr. 54 et la glycosurie disparut. Ensuite, après diminution de l'insuline à 30 unités, la glycémie continue à suivre sa courbe descendante, jusqu'à 0,85 ‰/100. Pour ULRICH ce diabète se serait montré absolument réfractaire à l'insuline.

c) A côté de ces cas plutôt rares d'insulino-résistance absolue, il existe de nombreux cas d'insulino-résistance relative, où l'insulino-thérapie a une action moins rapide et moins puissante que dans le diabète banal.

FITZ, CUSHING et DAVIDOFF ont obtenu, chez 4 acromégales, des chutes glycémiques qu'ils considèrent comme « moins significatives » que celles enregistrées dans les mêmes conditions chez les diabétiques insulaires :

Chute de 3,8 à 2,5 pour mille quatre heures après l'injection de 20 unités d'insuline sous-cutanée, chute de 2,8 à 1,89 en 4 heures après 10 unités d'insuline intra-veineuse.

CAMMIDGE, JOSLIN, ETIENNE trouvent de même que l'insuline agit moins bien dans les glycosuries hypophysaires.

Il est probable que tous les cas d'insulino-résistance soient dus à une sécrétion exagérée d'hormone diabétogène par l'adénome acidophile, hormone qui neutralise l'action de l'insuline.

IV. — TRAITEMENT CHIRURGICAL

L'hypophysectomie a été pratiquée avec de bons résultats, surtout par les auteurs américains.

Une acromégale de 22 ans, étudiée par CUSHING et DAVIDOFF, présente une glycosurie de 9 gr. 5 et une glycémie de 1 gr. 4 ; celle-ci, au moment de l'intervention, s'est élevée à 2 gr. 4 ; après l'intervention, elle tombe à 1 gr. 2, puis à 0 gr. 9 et la glycosurie disparaît. Les mêmes auteurs rapportent le cas suivant :

Chez un homme de 31 ans, acromégale depuis 7 ans, diabétique depuis 1 an, la glycémie était de 2,5 et la glycosurie de 30 grammes par litre ; sous l'influence du régime et du traitement, la glycémie tombe à 1 gr. 5 et la glycosurie à l'état de traces. Après l'opération, le sucre ne reparait plus dans les urines, la glycémie est de 1,2 et la courbe d'hyper-

glycémie provoquée beaucoup plus basse qu'auparavant.

Six mois plus tard, le malade est toujours aglycosurique, mais sa glycémie est remontée à 2 grammes pour mille. Chez une autre acromégale de 41 ans la glycémie était de 2,8 pour mille : l'insuline, à la dose de 45 à 75 unités, ne parvenait pas à l'abaisser au-dessus de 2 gr. 5. Après l'opération, 50 unités d'insuline font disparaître la glycosurie et abaissent la glycémie à 1,3 pour mille.

WALTON rapporte un cas où l'hypophysectomie totale paraît avoir amené une guérison radicale et durable du diabète, le malade ayant été revu trois ans après l'opération.

YATER nie la guérison opératoire complète du diabète acromégalique et ne croit qu'à une simple amélioration.

Le malade d'ELLIS, qui semblait guéri de son diabète après hypophysectomie et restait aglycosurique malgré un très large régime, continuait à présenter une réaction d'hyperglycémie exagérée.

CUSHING et DAVIDOFF ont pratiqué, chez 6 acromégales, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée avant et après l'opération.

Dans deux cas, il y eut peu de modifications : dans 4 autres, une amélioration nette, de la tolérance hydrocarbonée. Sur ces 4 sujets, l'un était diabétique, les autres acromégales sans diabète. Celui d'entre eux qui a subi l'opération la plus radicale est aussi celui dont la tolérance s'est le plus élevée.

Dans un cas curieux d'acromégalie de SACHS et MAC DONALD, c'est 18 jours après une intervention sur l'hypophyse qu'ont apparu une glycosurie et une glycémie comparables à celles d'un diabète vrai. Il est probable que dans ce cas l'adénome hypophysaire n'a pas été enlevé complètement et que le choc opératoire a joué un rôle dans l'apparition de ce diabète. Dans un cas d'ÖPPENHEIMER, la glycosurie se manifesta 8 ans après l'ablation d'un adénome de l'hypophyse.

Et dans un autre cas d'ERIC MARTIN, une glycosurie abondante apparaît 4 ans après hypophysectomie pour adénome éosinophilique.

Il est vraisemblable que dans les 2 cas il y eut récurrence de la tumeur hypophysaire, qui a pu être silencieuse par ailleurs dans le cas d'ERIC MARTIN.

En tout cas, le diabète acroméganique est amélioré par l'ablation de l'adénome éosinophile et il y a des cas où, après échec du traitement par le régime et l'insuline, l'intervention sur l'hypophyse paraît rationnelle et indiquée.

IV. — RADIOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE

La radiothérapie hypophysaire a été essayée par L. LANGERON, DESPLATS, PAGET et DANES dans un cas d'acromégalie avec diabète calcique et diabète sucré.

Notre malade, dont l'observation est rapportée au début de notre travail, a subi 2 fois un traitement radiothérapique.

Le cas de L. LANGERON et de ses collaborateurs mérite d'être étudié de près, d'autant plus qu'ils concluent à une guérison du diabète par la radiothérapie.

Il s'agit d'un homme de 32 ans, atteint d'acromégalie typique avec agrandissement notable de la selle turcique et altération des contours osseux. Ce malade présente un bilan calcique négatif : ingesta, 2 gr. 310 de calcium par jour ; excreta : 2 gr. 521 pour les matières fécales et 0 gr. 549 pour les urines, soit 3 gr. 070, dont 0,760 en moins.

Le malade est traité par la radiothérapie : il reçoit 20 séances de 500 R 4 millimètres d'aluminium, régions frontale et temporale, en tout 10.000 R en mars 1932.

Une amélioration manifeste du syndrome acromégalique est constatée.

Le 29 juin, le malade a eu 14 séances de radiothérapie (7.000 R).

Un nouveau bilan calcique montre une positivité de 0,675.

En septembre 1932, apparition de diabète sucré. Polyphagie, polydipsie, polyurie. Glycémie à 2 grammes, glycosurie de 104 grammes par litre avec 5 litres d'urine. Il existe dans les urines 18 pour mille de corps acétoniques. Ce diabète est sensible au régime : avec un taux fixe de 150 grammes de sucre par jour : la glycosurie est à 73 grammes par jour ; la glycémie à 1 gr. 36.

Mis à un régime fixe de 80 à 100 grammes de sucre

par jour, il est de nouveau soumis à la radiothérapie.

Du 8 octobre au 5 novembre, en 8 séances, il reçoit en tout 2.000 R. sur chaque région frontale et 2.000 R sur chaque région temporale.

Le 7 octobre, on note : diurèse 1.540 ; glycosurie 23,4 ‰ = 36 par jour.

Le 20 octobre, on note : glycémie 1,12 ; glycosurie 2,10 ‰. Diurèse 1.520 ; acétonurie 0,009 ‰.

Le 2 décembre 1932, après 8 séances de radiothérapie et un régime normal : glycémie 1,09 ; glycosurie 0 ; diurèse de 2 litres environ. Il n'y a plus ni polyphagie ni polydipsie. En plus, amélioration de l'état général, des signes tumoraux : disparition de la céphalée et des troubles visuels. A la suite de la radiothérapie, il y a eu amélioration considérable de l'acromégalie et disparition du diabète sucré.

Cependant, il y a eu une rechute en mars 1933 avec apparition de douleurs, fléchissement de l'état général et légère glycosurie.

Cette rechute a été rapidement enrayée par la radiothérapie.

Cette observation nous montre-t-elle l'action certaine de la radiothérapie sur l'adénome hypophysaire ?

On ne peut pas parler de guérison définitive du diabète, puisque déjà une rechute a été constatée. Et nous connaissons le mode évolutif si déconcertant du diabète acroméganique. Il n'est pas certain, bien au contraire, que ce malade ne fera pas de nouvelles

poussées d'hyperpituitarisme avec poussées de diabète sucré.

Notre malade est, à ce point de vue, instructive.

Nous avons cru son diabète sucré guéri par la radiothérapie ; puisque après ce traitement la glycosurie a disparu et la glycémie est tombée à 1 gr. 25 pour mille, malgré un régime très riche en hydrates de carbone.

Mais plusieurs mois après, le diabète réapparaît et cette fois la radiothérapie reste inopérante.

La disparition du diabète est-elle due à la radiothérapie ?

Ou s'agit-il d'une régression spontanée, comme on en voit dans le diabète acromégalique ?

Il est difficile de répondre, il est cependant fort possible que, dans le cas de L. LANGERON et de ses collaborateurs et dans notre cas, la radiothérapie ait arrêté l'évolution de l'adénome éosinophile et fait disparaître momentanément le diabète.

Il apparaît donc que la radiothérapie peut donner des améliorations considérables, sinon des guérisons dans le diabète hypophysaire.

V. — A la suite des travaux qui ont montré le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides, on s'est demandé si on ne pouvait pas agir sur le diabète insulaire en instituant un traitement hypophysaire.

1) Des extraits hypophysaires contenant la pancréato-stimuline n'ont pas encore été essayés chez les diabétiques.

L'extrait du lobe antérieur que nous avons employé ne provoque pas une hypoglycémie importante et durable.

2) La radiothérapie hypophysaire a été essayée en Italie par S. ROMANO, dans le traitement du diabète. Etudiant 4 cas de diabète cet auteur n'a pas obtenu des résultats favorables.

Chez un malade de 27 ans, atteint d'un diabète sucré et très amélioré par la radiothérapie (glycosurie passée de 70 grammes par litre à l'état de traces, glycémie réduite de 3 gr. 17 à 2 gr. 24), ROMANO a vu, au bout d'un an, le syndrome diabétique reparaître et résistant à l'insulinothérapie.

On peut se demander, dans ce cas, si la radiothérapie n'a pas troublé d'autres fonctions de l'hypophyse ou celles des centres voisins.

Récemment, E. MERLE a rapporté un cas de diabète grave insulino-résistant où la radiation de la région hypophysaire a réduit de façon brusque et massive l'insulino-résistance. Ce résultat thérapeutique confirme le rôle de l'hypophyse dans le diabète.

CONCLUSIONS

1^o Les glycosuries infundibulo-hypophysaires s'observent au cours d'affections intéressant l'infundibulum et l'hypophyse.

Elles sont fréquentes au cours de l'acromégalie et de la maladie de CUSHING ; rares dans le syndrome adiposo-génital et le diabète insipide.

2^o Le diabète acromégalique se manifeste cliniquement sous forme de :

Glycosuries discrètes :

Diabète bénin ;

Diabète grave.

Il présente un tableau clinique semblable au diabète ordinaire ; cependant son évolution est capricieuse, d'une variabilité déconcertante. Il est parfois insulino-résistant. La glycosurie qui complique les autres syndromes infundibulo-hypophysaires ne présente aucune particularité clinique.

3^o Du point de vue physiopathologique, il semble que le diabète acromégalique soit dû à l'adénome éosinophile du lobe antérieur de l'hypophyse.

Par contre, les glycosuries qui s'observent au cours du diabète insipide et du syndrome adiposo-génital sont très probablement dus à une perturbation des centres glycorégulateurs.

4^o Les travaux récents des physiologistes font ressortir le rôle important que joue l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Il est donc permis de soupçonner une note hypophysaire dans certains diabètes d'apparence banale.

5^o Le traitement des glycosuries infundibulo-hypophysaires relève, avant tout, du régime et de l'insuline. Le traitement chirurgical et la radiothérapie hypophysaires agissent souvent en améliorant le diabète acromégalique ; en cas d'insulino-résistance ces traitements sont indiqués.

Enfin, dans certains diabètes ordinaires insulino-résistants, la radiothérapie hypophysaire semble donner des résultats appréciables.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY

VU : *Le Président de Thèse,*
GUILLAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, BINET et RIBOT. — Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée. *C. R. Soc. Biol.*, T. 82, 1919, p. 788.
- ANSELMING, HEROLD et HOFFMANN. — Hypophysen vorderlappen und Pankreas. *Klin. Woch.*, N° 32, 12 août 1933, p. 1245.
- ANSELMINO et HOFFMANN. — Pankreatrope Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen. *Klin. Woch.*, N° 37, 16 sept. 1933, p. 1433.
- ANSELMINO et HOFFMANN. — Ueber einen hypophysären Regulations mechanismus in Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. *Klin. Woch.*, N° 29, 21 juillet 1934.
- ARON. — Recherches histo-physiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les Vertébrés. *Bull. biol. de France et de Belgique*, T. 65, 1931, p. 438.
- Injections d'extrait pré-hypophysaire au fœtus de cobaye *in utero*. Action sur les îlots endocrins du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, T. 113, p. 1071.
- AZÉRAD. — Physio-pathologie du lobe antérieur de l'hypophyse. Monographie de *La Médecine*, 2 juin 1932.
- BARNES, FERRIL et ROCOFF. — Effects of partial adrenalectomy on experimental diabetes and on sensitivity to insulin. *Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, p. 524.
- BARNES et REGAN. — The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1933, p. 522.

- BENETATO. — Sur le mécanisme de l'hyperglycémie post-hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, T. I, p. 503.
- BENETATO. — Extrait antéro-hypophysaire et résistance à l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, T. 112, Année 1933, T. I, p. 499.
- BINET. — Hypophyse et Diabète. *Pr. Méd.*, 12 déc. 1934, N° 99, p. 2000.
- BINET, VERNE et MESSIMY. — Réactions endocriniennes chez les chiens atteints de diabète pancréatique expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, T. 116, 1934, p. 812.
- BLUM et SCHWAB. — Diabète acromégalique et insuline. *Soc. Biol.*, 1923.
- BÖHM. — Action de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse sur la glycémie. *Bratisl. lekar. listy*, 12 : 110, 1932.
- Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la glycémie. *Zeit. f. d. ges. exp. Med.*, 84 : 689, 1932.
- BORCHARDT. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1908, p. 332.
- CAMUS et ROUSSY. — La glycosurie hypophysaire. *Paris Médical*, 4 avril 1914. (Bibliographie complète de leurs travaux dans la Thèse de LE GRAND, Paris, 1925.)
- CESTAN. — Deux cas d'acromégalie avec diabète. *Soc. de Méd. de Toulouse*, 12 juin 1922.
- CHAHOVITCH. — Pituitrine et glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, T. I, p. 332.
- CHIANCA. — *Ref. Ber. Physiol.*, T. 68, 1934, p. 155.
- CLAUDE et BAUDOUIN. — Sur la glycosurie hypophysaire chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, T. 72, 1912, p. 855.
- COLLIN. — L'hypophyse, Nancy, 1933.
- COLLIN, DROUET, WATRIN et FLORENTIN. — In *C. R. Soc. Biol.*, T. 108, Année 1931.
- Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur la glande pituitaire, la neuro-hypophyse et le tuber cinereum. p. 61.
- Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur le foie, la rate, et les glandes surrénales, p. 66.
- Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur les glandes thyroïdes et parathyroïdes, le pancréas, les glandes salivaires, et le thymus, p. 64.
- COLLIN et WEISS. — Les surfaces de contact entre les différentes

- parties de la glande pituitaire et la neuro-hypophyse chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, T. 109, 1932, p. 123.
- COLLIN. — Connexions de la glande pituitaire avec les méninges de la selle turcique et les espaces médullaires du sphénoïde chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, T. 111, Année 1932, p. 67.
- COLLIN et OLIVEIRA E SILVA. — Sur l'excrétion directe de colloïde hypophysaire dans la méninge molle de l'hypothalamus chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, T. 117, 1934, p. 183.
- COLWELL. — Relations de l'hypophyse et du diabète sucré. *Médecine*, 1927, p. 1.
- CUSHING. — « Dispituitarism » Twenty years later with special consideration of the pituitary adenomas. *Arch. Int. Med.*, 51 : 487, 1933.
- DAVIDOFF. — Études sur l'acromégalie. *Endocrinology*, oct. 1926.
- DAVIDOFF et CUSHING. — Études sur l'acromégalie : les troubles du métabolisme des hydrates de carbone. *Arch. of Int. Med.*, T. 39, N° 6, 15 juin 1927, p. 751.
- DEWULF. — Les glycosuries par piqure tubérienne chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, Année 1930, T. II, p. 798.
- ELLIS. — Hyperglycémie et glycosurie dans l'acromégalie. *Lancet*, 1924, p. 1200.
- ÉTIENNE. — Sur la pathogénie de la glycosurie chez un acromégalique. *Rev. Neur.*, 1922, p. 730.
- ÉTIENNE, DROUET et M^{me} YOVANONOVITCH-BRINTCHEVA. — Glycosurie dans l'acromégalie. *Rev. Méd. de l'Est*, 1^{er} mai 1924.
- FALTA. — *Klin. Woch.*, juillet 1924, p. 1385.
- FALTA et HÖGLER. — L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. Ses effets sur le métabolisme des hydrates de carbone. *Klin. Woch.*, 27 sept. 1930, p. 1810.
- FIESSINGER. — Physiopathologie des syndromes endocriniens. Masson éd., Paris, 1933.
- FROMENT. — Diabète sucré et hypophyse (rapport) *Rev. Neur.*, 1922, N° 6, p. 617.
- FUKUI. — *Pflügers Arch.*, t. 240, 1925, p. 427.
- GAVRILA et MIHAILEANU. — Action du principe hypertenseur et du principe ocytocique du lobe postérieur du corps pituitaire sur la glycémie de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, T. II, p. 601.

- GEILING, CAMPBELL et ISHIKAWA. — *J. Pharm. exp. Ther.*, T. 31, 1927, p. 247.
- GELLERSTEDT et GRILL. — Étude anatomo-clinique d'un cas de diabète sucré associé à un diabète insipide. *Acta Med. Scand.*, T. 75, N° 5, 12 juin 1931.
- GILBERT-DREYFUS. — Le diabète insipide, Doin, éd., 1931.
- GOETSCH, CUSHING et JACOBSON. — Tolérance hydrocarbonée et extraits hypophysaires. *Bull. John. Hopkin's hosp.*, 1911, p. 165.
- HAUSEMANN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1897, T. 34, p. 417.
- HERXHEIMER et CARPENTIER. — *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, 1927, p. 270.
- HETZEL. — Glycosurie et Acromégalie. *Lancet*, 1926, p. 440.
- HOUSSAY et ses Collaborateurs. — In *Revista de la Association med. Argentina*, et *Soc. Argent. de Biologica*, 1921 à 1929.
- HOUSSAY. — Las relaciones funcionales entre la hipofisis y el pancreas. Imprenta de la Universistad, Buenos-Aires, 1927.
- HOUSSAY et BIASOTTI. — Hypophyse et diabète. *Pr. Méd.*, 18 févr. 1931, N° 14, p. 237.
- HOUSSAY et ses Collaborateurs : BIASOTTI, BENEDETTO, RIETTI, MAZZOCCO. — Nombreuses communications à la *Société de Biologie de Buenos-Aires*, résumées dans le *Bulletin de la Société de Biologie* de 1930 à 1934 :
1930. T. 104, p. 407, 1030, 1105.
— T. 105, p. 121, 124, 126 ;
1931. T. 106, p. 502.
— T. 107, p. 733, 1193, 1195.
1932. T. 109, p. 323.
— T. 111, p. 472, 479.
1933. T. 112, 494, 497.
— T. 113, p. 465, 469.
— T. 114, p. 82, 793, 795.
1934. T. 115, p. 323, 325, 327.
— T. 116, p. 449, 455, 898.
- IMRIE. — *Journ. Phys.*, 1929, T. 67, p. 214.
- JOHN. — Guérison spontanée du diabète. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1925, T. 85, p. 1629.

- JOHN. — Les relations possibles entre l'acromégalie et le diabète. *Arch. of Int. Med.*, 15 avril 1926.
- JOHN. — Studies on anterior lobe of pituitary. *Amer. J. of Phys.*, T. 80, 1927, p. 100.
- JOHN. — Hyperinsulinism. *J. of Amer. Med. Ass.*, 5 décembre 1931.
- KÉPINOV et GUILLAUMIE. — Action frénatrice exercée par l'hypophyse sur la fonction endocrine du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, T. 115, 1934, p. 1564.
- KÉPINOV. — In *C. R. Soc. Biol.*, T. 116, 1934.
- Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez les chiens dépancrétés, p. 940.
- Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse, p. 883.
- Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiant du sang du chien diabétique, p. 145.
- KRAUSS. — *Beitr. path. Anat.*, T. 68, 1921, p. 258.
- LA BARRE. — *Arch. Intern. de pharmac. et Ther.*, T. 39, 1931, p. 222.
- LA BARRE. — *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, 1931, p. 304.
- LABBÉ (M.). — Diabète et Acromégalie. *Par. Méd.*, 3 mai 1919.
- LABBÉ (M.). — Recherches sur l'action de l'extrait hypophysaire sur la glycémie chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 7 avril.
- LABBÉ et LANGLOIS. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 mars 1919.
- LABBÉ, ESCALIER et GILBERT-DREYFUS. — Acromégalie et Diabète. *Annales de Méd.*, T. 29, mars 1931, p. 222.
- LABBÉ et GILBERT-DREYFUS. — Diabète insipide et trouble de la glycorégulation. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 févr. 1932.
- LANGERON, DESPLATS PAGET et DANES. — Acromégalie, diabète calcique, puis diabète sucré. Traitement radiothérapique. *Rev. franç. d'Endocr.*, N° 3, juin 1933, p. 177.
- LE GRAND. — Les glycorusies nerveuses expérimentales. *Thèse*, Paris, 1925.
- LIX. — Deux cas de diabète acroméganique. *Thèse*, Strasbourg, 1919-1920.
- LOEB. — Hypophyse et diabète sucré. *Zeit. f. inner. med.*, N° 35, 1898.

- LÜCKE. — A propos d'une hormone du lobe antérieur spécifique du métabolisme des hydrates de carbone, antagoniste de l'insuline. *Klin. Woch.*, 1932, 5, p. 1699.
- LÜCKE. — Métabolisme des hydrates de carbone dans les maladies de l'hypophyse. *Zeit. f. Klin. Med.*, 122, 1932, p. 31.
- LÜCKE. — L'hormone contra-onsulaire du lobe antérieur de l'hypophyse. *Arch. f. exper. pathol. Pharmacol.*, 1933, T. 170, p. 174.
- MALHER et PASTERNY. — *Med. Klin.*, mai 1924, T. 20, p. 337.
- MARINESCO. — Contribution à l'étude du syndrome d'hypoglycémie. *Romania Medic.*, 15 sept. 1932.
- MARINESCO et PAULIAN. — Contribution à la pathogénie du diabète sucré associé à l'acromégalie. *Spitalul.*, janv. 1925.
- MARINESCO et PAULIAN. — Étude anatomo-clinique d'un cas de diabète acromégalique avec lésions du tuber cinereum. *Acad. de Méd.*, 10 févr. 1925.
- MARTIN ERIC. — Le diabète acromégalique. *Rev. Méd. de la Suisse Romande*, T. 49, N° 11, 25 sept. 1929.
- MAURIAC (P.). — Les troubles de la régulation neuro-endocrinienne dans la pathogénie du diabète. *Pr. Méd.*, N° 53, 2 juillet 1932.
- MAY, LHERMITTE et KAPLAN. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 juin 1931.
- MERLE. — Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque et massive de l'insulino-résistance par irradiation de la région hypophysaire. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 janv. 1935, 51^e année, N° 1, p. 35.
- NITZESCU et BENETATO. — Action des principes hypertenseurs et ocytocique post-hypophysaires sur la glycémie et le phosphore anorganique du sang. *C.R.Soc.Biol.*, 1930, 1^{er} mai, p. 1358.
- OPPENHEIMER. — Le diabète au cours de l'acromégalie. *Klin. Woch.*, 4 janvier 1930.
- ORIAS. — Influence of hypophysectomy on the pancreatic diabetes of Dogfish. *Biological Bull.*, T. 63, 1932, p. 477.
- OUTEIRINO, ELEIZAGUI, JASO. — *Ann. de Méd.*, T. 30, 1931, p. 474.
- PAILLAS. — La sécrétion interne de l'hypophyse. *Gaz. des Hôp.*, 16 avril 1932.

- PARISOT et LUCIEN. — Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré. *Rev. Neur.*, 1909, p. 970.
- PAYENNEVILLE et CAILLIAU. — Acromégalie avec syndrome adiposo-génital et glycosurie d'origine syphilitique. *Pr. Méd.*, 14 mars 1931, p. 380.
- PENAU, BLANCHARD et SIMONNET. — L'hypophyse. *Les Presses Universitaires de France*.
- RATHERY. — Les rapports entre le diabète et l'acromégalie. *Journ. des Prat.*, 31 déc. 1932, p. 865.
- RENAULT. — Action des extraits endocriniens sur la glycorégulation. *Thèse*, Paris, 1927.
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, éd.
- RIVOIRE. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. *Pr. Méd.*, 1934 : Nos 75, 96, 19 sept. et 1^{er} déc. ; 1935 : N^{or} 11. 18, 27, 38, 6 février, 2 mars, 3 avril et 11 mai.
- ROGER. — Le diabète acromégalique. *Marseille Médical*, 5 janv. 1933, p. 31.
- ROMANO. — Considérations sur la röntgenthérapie hypophysaire dans le traitement du diabète sucré. *Rassegna internaz. di clin. et er.* T. 14, N^o 19, 15 oct. 1923.
- SACHS et MAC DONALD. — Les glycémies dans les lésions hypophysaires et infundibulaires expérimentales. *Arch. Neur. et Psych.*, 1925, T. 12, p. 335.
- SÉZARY. — Pathologie de l'hypophyse. In *Nouveau Traité de Médecine*, Paris, Masson, éd.
- ULRICH. — Antagonisme entre insuline et extrait pituitaire. *Arch. Int. Med.*, 1928, T. 41, p. 875.
- ULRICH. — L'insuline dans le diabète acromégalique. *Arch. of int. Med.*, T. 43, N^o 6, juin 1929.
- URDAPILLETA. — Diabète et Acromégalie. *Arch. méd.-chir. y especialidades*, 20 février 1926.
- WILDER et SAMSUN. — *Arch. of int. Med.*, 1927, p. 311.
- YATER. — Acromégalie et diabète. *Arch. of int. Med.*, T. 41 N^o 6, juin 1928, p. 883.

Saint-Amand (Cher). — Impr. R. Bussière. — 22-6-1935.

5011

